

Aus der Abteilung für Chirurgie des Universitätsklinikum Rostock der Medizinischen Fakultät  
Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Ernst Klar

Subtotale, totale Parathyreoidektomie und totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation im  
Vergleich, eine retrospektive Analyse

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Christina Peters  
geboren am 10.03.1981 in Sande

Oldenburg, 20. Januar 2015

Dekan: Prof. Dr. med. habil. Emil Christian Reisinger, Medizinische Fakultät,  
Universität Rostock

1.Gutachter: Prof. Dr. med. E. Klar, Leiter der Abteilung für Allgemein- , Thorax -, Gefäß-  
und Transplantationschirurgie, Chirurgische Klinik und Poliklinik,  
Universitätsklinikum Rostock

2.Gutachter: Dr. med. A. Knauerhase, Stellv. Leiter der Abteilung für Endokrinologie und  
Stoffwechselkrankheiten, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum  
Rostock

3.Gutachter: Prof. Dr. med., Pro. h.c. Jakob R. Izbicki, Leiter der Klinik und Poliklinik für  
Allgemein -, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Zentrum für operative  
Therapie, Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf

Einreichungsdatum: 07.01.2014

Promotionsverteidigung: 20.01.2015

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1.	Einleitung.....	9
1.1.	Anatomie und Embryologie der Nebenschilddrüsen .....	9
1.2.	Der sekundäre Hyperparathyroidismus.....	11
1.2.1	Definition .....	11
1.2.2	Epidemiologie und Pathogenese .....	11
1.2.3	Klinik.....	14
1.2.4	Diagnostik .....	15
1.3.	Therapie des sekundären Hyperparathyroidismus .....	17
1.3.1	Konservative Therapie .....	17
1.3.2	Chirurgische Therapie, Operationsindikationen und Methoden .....	18
2.	Fragestellung .....	21
3.	Patienten und Methodik.....	22
3.1.1	Studiendesign .....	22
3.1.2	Patientenkollektiv und Patientenerfassung.....	25
3.1.3	Präoperative Untersuchungen und Operation.....	26
3.1.4	Statistische Auswertung .....	27
4.	Ergebnisse.....	28
4.1.	Patientencharakteristika .....	28
4.1.1	Klinische Symptome bei stationärer Aufnahme.....	29
4.1.2	Labor bei Aufnahme.....	30
4.2.	Intraoperative Daten.....	31
4.2.1	Durchgeführte Eingriffe .....	31
4.3.	Postoperative Daten .....	32
4.3.1	Parathormon und Calcium bei Entlassung .....	32
4.3.2	Postoperative Stimmlippenfunktion.....	33
4.3.3	Postoperative Komplikationen .....	33
4.4.	Verlaufskontrollen .....	33
4.4.1	1. Verlaufskontrolle.....	33
4.4.2	2. Verlaufskontrolle.....	34
4.4.3	3. Verlaufskontrolle.....	36
4.5.	Rezidiv und Persistenz.....	36
4.5.1	Zervikale Reoperationen .....	37
4.6.	Nierentransplantation.....	39

4.7.	Laborchemischer Verlauf des PTH und Calcium .....	39
4.8.	Kaplan Meier Analysen .....	42
5.	Diskussion .....	46
5.1.	Subtotale versus totale Parathyroidektomie mit oder ohne Autotransplantation .....	46
5.1.1	Subtotale Parathyroidektomie .....	47
5.1.2	Totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation .....	47
5.1.3	Totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation .....	48
5.2.	Postoperative Komplikationen .....	50
5.3.	Rezidive und Reoperation .....	50
5.4.	Conclusio .....	58
6.	Zusammenfassung .....	59
7.	Literaturverzeichnis .....	61
8.	Thesen .....	68
9.	Danksagung .....	69
10.	Selbstverständniserklärung .....	70
11.	Lebenslauf .....	71

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Calciumstoffwechsels.....	13
Abbildung 2: Mibiscan, Rezidiv zervikal.....	16
Abbildung 3: Mibiscan, Rezidiv Unterarm, Hyperplasie Autotransplantat .....	16
Abbildung 5: Dokumentationsbogen Nebenerkrankungen .....	23
Abbildung 6: Dokumentationsbogen präoperative Diagnostik .....	23
Abbildung 7: Dokumentationsbogen Operation.....	24
Abbildung 8: Dokumentationsbogen postoperativer Verlauf.....	25
Abbildung 9: Dokumentationsbogen Verlaufskontrolle .....	26
Abbildung 10: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstoperation.....	28
Abbildung 11: Dialysezeitdauer zum Zeitpunkt der Primäroperation.....	29
Abbildung 12: PTH präoperativ .....	30
Abbildung 13: PTH postoperativ .....	32
Abbildung 14: PTH im Verlauf, präoperativ, postoperativ, 1. VK, 2. VK .....	40
Abbildung 15: Calcium (mmol/l) präoperativ, 1. VK, 2. VK .....	42
Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse Gesamtmortalität (95 % Konfidenzintervall).....	43
Abbildung 17: PTH (Cut-Off: Median).....	44
Abbildung 18: Rezidiv, Mittelwerte für die Überlebenszeit .....	45

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome des fortgeschrittenen sekundären Hyperparathyroidismus <sup>95</sup> .....	14
Tabelle 2: Einteilung der Osteolyse nach Delling und Schulz <sup>25</sup> .....	15
Tabelle 3: Laborparameter Hyperparathyroidismus im Vergleich.....	15
Tabelle 4: Klinische Symptome bei Aufnahme der Primäroperation.....	29
Tabelle 5: Laborparameter präoperativ .....	31
Tabelle 6: Durchgeführter operativer Eingriff .....	31
Tabelle 7: PTH postoperativ.....	32
Tabelle 8: Laborparameter zum Zeitpunkt des 1. VK.....	34
Tabelle 9: Übersicht Laborparameter zum Zeitpunkt des 1. VK .....	34
Tabelle 10: Laborparameter zum Zeitpunkt des 2. VK.....	35
Tabelle 11: Laborparameter zum Zeitpunkt des 2. VK.....	35
Tabelle 12: Laborparameter zum Zeitpunkt der 3. VK.....	36
Tabelle 13: Orte der Rezidive .....	37
Tabelle 14: Übersicht der zervikalen Reoperationen und am Unterarm, sowie Reimplantation bei Hypocalciämie.....	38
Tabelle 15: Anzahl entfernter zervikaler NSD - Rezidivoperation .....	38
Tabelle 16: Gesamtanzahl der entfernten EPKs im Bereich des Halses bei den 16. Rezidivpatienten, angegeben sind Primär- und Rezidivoperationen.....	38
Tabelle 17: Zeitpunkt der Nierentransplantation.....	39
Tabelle 18: PTH im Verlauf, präoperativ, postoperativ und beim 1. , 2. sowie 3. VK.....	40
Tabelle 19: Friedman Test, Vergleich präoperativ, postoperativ, 1. VK, 2. VK.....	41
Tabelle 20: Wilcoxon Test, PTH präoperativ, postoperativ, 1. VK, 2. VK .....	41
Tabelle 21: Verlauf des Calcium präoperativ, 1. VK, 2. VK, 3. VK.....	41
Tabelle 22: Friedman Test Calcium .....	42
Tabelle 23: Wilcoxon Test, Calcium präoperativ, 1. VK, 2. VK .....	42
Tabelle 24: Mittelwerte der Überlebenszeit ( 95 % Konfidenzintervall) .....	43
Tabelle 25: Mittelwerte präoperatives PTH (95 % Konfidenzintervall) .....	44
Tabelle 26: Log Rank präoperatives PTH.....	44
Tabelle 27: Mittelwerte Rezidiv (95 % Konfidenzintervall).....	45
Tabelle 28: Log Rank Rezidiv.....	45
Tabelle 29: Rezidiv – und Persistenzraten in der Literatur .....	51

## Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
AT	Autotransplantation
Ca	Calcium
CT	Computertomographie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EK	Epithelkörperchen
EPK	Epithelkörperchen
EPO	Erythropoetin
FU	Follow up
HNO	Halsnasenohrenheilkunde
iPTH	Intaktes Parathormon
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Number
OP	Operation
PO <sub>4</sub>	Phosphat
PTX	Parathyroidektomie
PTH	Parathormon
PHPT	Primärer Hyperparathyroidismus
Präop.	Präoperativ
SD	Standard Deviation
SHPT	Sekundärer Hyperparathyroidismus
Stabw	Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
THPT	Tertiärer Hyperparathyroidismus
NSD	Nebenschilddrüsenkörperchen
NTX	Nierentransplantation
UA	Unterarm
VK	Verlaufskontrolle
Vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel

# 1. Einleitung

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist ein typisches Erkrankungsbild bei 90 % aller Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz sowie Hämodialysetherapie <sup>58</sup>.

Bei einem medikamentös nicht mehr behandelbaren sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) muss an eine operative Therapie gedacht werden <sup>97</sup>.

Die subtotale Parathyreoidektomie oder die totale Parathyreoidektomie (PTX) in Kombination mit einer synchronen Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe sind etablierte Standardtherapien bei einem symptomatischen sekundären Hyperparathyreoidismus.

Rezidive oder Persistenz des Hyperparathyreoidismus stellen ein großes Problem bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz dar <sup>97</sup>.

Bei Patienten mit autotransplantierten Nebenschilddrüsengewebe steigt die Inzidenz eines Rezidives postoperativ um 10 % im Laufe des dritten Jahres und um weitere 30 % im siebten Jahr <sup>97</sup>.

Reoperationen bei Patienten mit subtotaler Parathyreoidektomie sind hochanspruchsvoll und mit einer erhöhten Rate von N. laryngeus recurrens Läsionen verbunden <sup>71</sup>.

Aber auch die Resektion von autotransplantierten Gewebe stellt eine weitere Herausforderung dar, da es fast unmöglich ist das hyperplasierte Gewebe vollständig zu entfernen. Diese unbefriedigenden Ergebnisse führen immer wieder zu Diskussionen, ob nicht die Parathyreoidektomie ohne Autotransplantation als Standardtherapie favorisiert werden sollte.

Einige Kompetenzzentren berichten über Fälle von Patienten, die mit einer totalen PTX ohne Autotransplantation behandelt wurden. Hier zeigten sich jedoch einige ernsthafte Komplikationen wie eine schwere therapierefraktäre Hypocalziämie, adynamischer Knochen oder Osteomalazie <sup>27, 44, 80, 91</sup>

Leider wurde bis jetzt noch keine prospektive, randomisierte Studie veröffentlicht, die den Goldstandard der chirurgischen Therapie eines sekundären Hyperparathyroidismus beschreibt und etabliert. Es ist daher wichtig, dass Zentren, die Patienten mit einem sekundären Hyperparathyroidismus operieren, auch ihre Ergebnisse veröffentlichen, damit Metaanalysen erstellt und Standards entwickelt werden können

## 1.1. Anatomie und Embryologie der Nebenschilddrüsen

Erst in den achtziger Jahren wurden die Nebenschilddrüsen (NSD) als eigenständiges Organ anerkannt <sup>60</sup>.

Die Nebenschilddrüsen bestehen aus epithelartigen Zellen und werden daher auch als Epithelkörperchen (EK) bezeichnet. Der interstitielle Anteil besteht aus Fett, welches mit dem Alter zunimmt. In den Epithelkörperchen findet man 2 Typen von Zellen. Einmal die Hauptzellen, die das Parathormon sezernieren und die oxyphilen Zellen, deren Bedeutung noch unklar ist <sup>51</sup>.

Die vier Epithelkörperchen liegen rückwärtig der Schilddrüse an, rechts und links je ein oberes und ein unteres (Glandula parathyroidea superior und inferior).



Der Durchmesser der Nebenschilddrüsen schwankt zwischen 3-6 mm in der Länge, 2-4 mm in der Breite und 0,5-2 mm in der Tiefe.

Das Gesamtgewicht der vier Drüsen wird mit  $118 \pm 46$  mg beim männlichen Geschlecht und  $113 \pm 45$  mg beim weiblichen Geschlecht beschrieben.

Die Gefäßversorgung der Nebenschilddrüsen erfolgt überwiegend aus der A. thyroidea inferior, seltener aus Ästen der A. thyroidea superior <sup>51</sup>

Ontogenetisch entwickeln sich die zwei Paar Nebenschilddrüsen in der Regel aus dem Epithel der III. und IV. Schlundtasche zusammen mit dem Thymus und der lateralen Schilddrüsenanlage. Diese Zusammengehörigkeit bleibt im Prinzip während der Verlagerungsvorgänge der Hals- und Mediastinalorgane erhalten und erklärt die späteren möglichen Lage und Zahlvarianten, deren Kenntnis für einen operativen Erfolg unumgänglich ist <sup>51</sup>.

Die oberen Nebenschilddrüsen aus dem dorsalen Teil der vierten Kiementasche wandern mit der Schilddrüse nach caudal und liegen relativ konstant an der dorsolateralen Schilddrüsenkante etwa in der mittleren Höhe der Schilddrüse. Sie korrespondieren mit der Höhe des Ringknorpels bzw. hinter dem Übergang des Pharynx zum Ösophagus in einer hilusartigen Vertiefung zusammen mit der einmündenden A. thyroidea inferior oder oberhalb dieser Arterie. Dystope obere EK können innerhalb der Carotisscheide, zwischen Schilddrüse und Ösophagus, hinter der V. anonyma und selten im hinteren Mediastinum liegen. Auch die oberen EK können ausnahmsweise einmal in das vordere Mediastinum wandern oder zwischen Pharynx bzw. Ösophagus und Wirbelsäule liegen <sup>51</sup>.

Das untere Paar entstammt zusammen mit dem Thymus der 3. Kiementasche und kreuzt während seiner erheblichen weiteren Wanderung das obere Paar, sodass es in der Regel caudal davon am dorsalen oder lateralen unteren Schilddrüsenpol zu liegen kommt, meist nicht weiter als 2 cm davon entfernt oberhalb der oberen Thoraxapertur. Dort befinden sie sich in etwa 90 % der Fälle <sup>51</sup>. Die Symmetrie der unteren Drüsen ist geringer und die variierende Lage stärker als die des oberen Paares. Sie können irgendwo zwischen der Ursprungstelle des Thymus am Hals bis zur endgültigen Thymuslage im Mediastinum liegen, also vom Kieferwinkel über die Carotidgabel, den oberen Schilddrüsenpol – demnach unter Umständen cranial der oberen EK – bis zum Thymus caudal im vorderen Mediastinum hinab bis zum Aortenbogen, A. pulmonalis oder oberen Herzbeutelrand bzw. an der Lungenwurzel und im Extremfall bis zum Zwerchfell <sup>5, 16, 37, 51, 61, 88, 106</sup>. Ungefähr 1-5 % der Drüsen weisen eine ektope Lage auf <sup>16</sup>. Als Faustregel gilt: Die unteren EK liegen unterhalb der A. thyroidea inferior und ventral des N. laryngeus recurrens, jeweils in einem Radius von ca. 3 cm oberhalb bzw. unterhalb der Einmündungsstelle der A. thyroidea inferior in die Schilddrüse <sup>51, 88</sup>.

## **1.2. Der sekundäre Hyperparathyroidismus**

### **1.2.1 Definition**

Unter dem Begriff Hyperparathyroidismus versteht man eine kontinuierliche Mehrsekretion von Parathormon, ausgehend von einem Adenom, einer Hyperplasie oder einem Karzinom der Nebenschilddrüsen<sup>78</sup>. Man unterscheidet einen primären Hyperparathyroidismus (pHPT), der eine chronische Mehrsekretion verursacht und einen sekundären Hyperparathyroidismus (sHPT) als Antwort auf eine pathophysiologische Konstellation, welche die Nebenschilddrüsen zu einer Mehrsekretion stimuliert<sup>78</sup>. Der sekundäre Hyperparathyroidismus kann z. B. als renaler Hyperparathyroidismus aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung in Erscheinung treten. Die funktionelle Autonomie eines initial regulativen sekundären Hyperparathyroidismus wird als tertiärer Hyperparathyroidismus bezeichnet. Dieser tritt bei 1-3 % der Dialysepatienten auf und kann neben erhöhten PTH Werten auch klinisch mit Knochenschmerzen, Frakturen, Urolithiasis, Muskelschwäche und neuropsychiatrischen Veränderungen einhergehen<sup>62, 113</sup>.

### **1.2.2 Epidemiologie und Pathogenese**

Laut Umfrage und Erhebungen der European Dialysis and Transplantat Association – European Renal Association Registry wurden in Deutschland im Jahre 1994 1,2 % der hämodialysierten Patienten parathyroidektomiert. Demnach beläuft sich die Anzahl der Parathyroidektomien für das Jahr 1994 bei einem sekundären Hyperparathyroidismus in Deutschland auf ca. 518 Patienten und in Europa auf 1.894. Im Durchschnitt werden 12,8 % der Fälle wegen eines Rezidivs, d.h. 66 Patienten in Deutschland und 242 europaweit, reoperiert<sup>57, 99</sup>.

Typisch für den sekundären (regulativen) Hyperparathyroidismus ist die PTH -Überproduktion, stimuliert durch eine chronische Hypocalziämie<sup>78</sup>

Der sekundäre Hyperparathyroidismus tritt vor allem bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz auf (renaler Hyperparathyroidismus). Weitere Ursachen können auch eine Vitamin D Mangel - Rachitis, neonatal bei mütterlichen Hypoparathyroidismus oder Kalziummangelernährung sein. Vereinzelt können auch eine Darmerkrankung wie z.B. chronische Durchfälle oder der Morbus Crohn zu einem sekundären Hyperparathyroidismus führen, da Darmerkrankungen meist ebenfalls in Kombination mit einer Resorptionsstörung vorkommen. Diese Resorptionsstörungen führen dann zu einer verminderten Calcium - Aufnahme<sup>76, 113</sup>.

Nach Rothmund und Karakas tritt bei 50 % der Dialysepatienten ein sekundärer Hyperparathyroidismus auf, der zum größten Teil mit Gabe von Calcium, Vitamin D und phosphatarmer Kost behandelt werden kann<sup>78</sup>. Nur bei 2-5 % Patienten muss eine operative Therapie durchgeführt werden.

Eine anhaltende Stimulation der Nebenschilddrüsen durch eine bestehende Hypocalziämie führt zu einer Hypertrophie der Drüsen. Bei gleichzeitigem 1,25 Dihydroxy-Cholecalciferol-Mangel der Niere kommt es zur Hyperplasie meist aller vier EK und anhaltender, erhöhter PTH - Sekretion <sup>75</sup>.

Zusätzlich kommt es im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz und einer erniedrigten glomerulären Filtrationsrate zu einer eingeschränkten renalen Phosphatausscheidung und somit zu einem Anstieg des Serumphosphates. Der hohe Phosphatspiegel supprimiert zusätzlich die Synthese von Vitamin D und trägt so zu einer Hypocalziämie bei <sup>77</sup>. Der Parathormonspiegel kann bis auf das 20-fache ansteigen.

Im Verlauf eines sekundären Hyperparathyroidismus entwickelt sich eine Hypercalziämie aufgrund der autonomen inadäquaten PTH Sekretion der Nebenschilddrüsen. Die kann als Endzustand eines lang andauernden exazerbierten sekundären Hyperparathyroidismus angesehen werden, bei dem es zu einem Umschlag in die Autonomie gekommen ist. Die Übergänge zur Autonomie sind fließend, eine spezifische histomorphologische Veränderung an den EK fehlt <sup>48, 54, 113</sup>.

Abbildung 1 gibt eine vereinfachte schematische Darstellung der funktionellen Beziehung des Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), Parathormon (PTH) und des Calcitriol  $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$  schematisch ohne Berücksichtigung des Calcitonin und Phosphat wieder. Im Mittelpunkt des Stoffwechsels stehen die Nieren und die Nebenschilddrüsen.

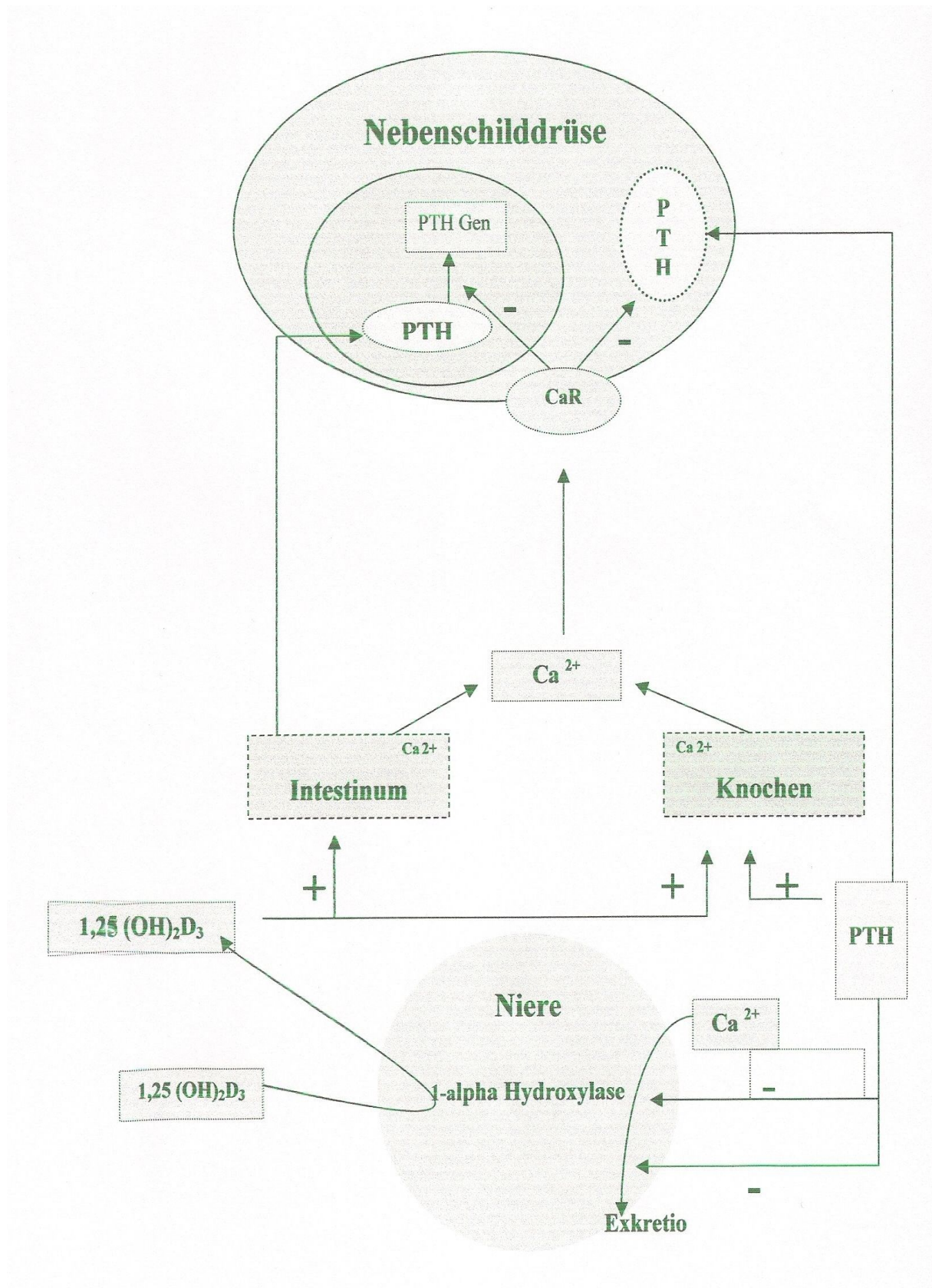


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Calciumstoffwechsels

### 1.2.3 Klinik

Der vollausgeprägte sekundäre Hyperparathyroidismus führt meist immer zu deutlichen Skelettsymptomen mit einhergehenden Knochenschmerzen. Das vermehrt sezernierte PTH führt zu Osteolysen am Skelettsystem. Obwohl meist das axiale Skelett (Rücken, Hüfte und Rippen) befallen sind, werden die Schmerzen zuerst im Kniegelenk, an der Schulter und an der Ferse lokalisiert. Die Schmerzintensität korreliert meist nicht mit Art und Ausmaß der morphologisch gesicherten Knochenveränderung<sup>58</sup>.

Als Zeichen der gesteigerten Osteolyse und Resorption findet man typische Zeichen am Knochen. Die erhöhte Knochenresorption wird begleitet von einer Fibrose und Osteomalazie. Eine erhöhte Knochenresorption, Osteitis fibrosa und Osteomalazie werden unter dem Begriff der renalen Osteopathie zusammengefasst. Die Tabelle 2 zeigt die Einteilung der renalen Osteopathie nach Delling und Schulz.

Die renale Osteopathie bedingt eine erhöhte Morbidität und Mortalität. So soll beispielsweise die Inzidenz von Hüftfrakturen bei Dialysepatienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung bis zu 17-fach höher sein. Die 1-Jahres Mortalität in Bezug auf Hüftfrakturen liegt bei 64 %, was im Vergleich zur Gesamtbevölkerung dem 2,4-fachen entspricht<sup>14, 21</sup>.

In Tabelle 1 sind die typischen klinischen Symptome des renalen Hyperparathyroidismus dargestellt. Häufig liegt bei Patienten mit einem renalen Hyperparathyroidismus auch eine Myopathie zugrunde. Sie kann so schwer sein, dass der Gang der Patienten verändert ist<sup>58</sup>.

Zusätzlich kann es durch die vermehrte Sekretion von Parathormon sowie den dadurch erhöhten Anteil von Calcium und Phosphat im Blut zu extraossären, periartikulären Verkalkungen kommen. Diese Verkalkungen treten häufig in den Schultergelenken oder Ellenbogengelenken, Gefäßen, Myokard, Lunge oder Niere auf. Auch psychiatrische Symptome sind nicht selten<sup>58</sup>.

Die SHPT – Hyperplasie entspricht makroskopisch, histologisch und elektronenmikroskopisch weitgehend der PHPT – Hyperplasie<sup>77</sup>.

**Tabelle 1: Symptome des fortgeschrittenen sekundären Hyperparathyroidismus<sup>95</sup>**

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. erhöhter Knochenstoffwechsel, Osteitis fibrosa, Knochenschmerzen, Arthralgie</li><li>2. ektope Kalzifikation, vaskuläre und valvuläre Kalzifikation, Tumorkalzinoze, Kalziphaxie, pulmonale und intestinale Kalzifikation</li><li>3. Neuromuskuläre und psychiatrische Symptome, Muskelschwäche, Gangunsicherheit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Konzentrationsschwäche, Depression</li><li>4. Anämie (nicht beeinflussbar durch EPO), Mangelernährung, Juckreiz, Husten</li><li>5. kardiologische Erkrankungen (DCM)</li></ol> |
|--|

**Tabelle 2: Einteilung der Osteolyse nach Delling und Schulz <sup>25</sup>**

<b>Typ I</b>	<i>Osteitis fibrosa: Endostfibrose mit Vermehrung der Osteoklasten Ursache: sekundärer Hyperparathyroidismus</i>
<b>Typ II</b>	<i>Osteomalazie: Osteoidose mit Vermehrung unverkalkten Knochens Ursache: Mineralisierungsstörung durch Vitamin-D-Mangel</i>
<b>Typ III</b>	<i>Kombination aus Typ I und Typ II, bei der sich sowohl ein erhöhter als auch ein erniedrigter Spongiosaumbau nachweisen lässt.</i>

### 1.2.4 Diagnostik

Notwendige Untersuchungen zur Abklärung eines sekundären Hyperparathyroidismus sind neben einer genauen Anamnese sowie klinischem Untersuchungsbefund die Bestimmung der Laborparameter Calcium, Phosphat und Parathormon.

Patienten mit einem sekundären Hyperparathyroidismus weisen überwiegend eine Normocalziämie/Hypocalziämie, eine Hyperphosphatämie sowie eine Erhöhung des Parathormons auf (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Laborparameter Hyperparathyroidismus im Vergleich**

	<b>Calcium</b>	<b>Phosphat</b>	<b>Parathormon</b>
<b>PHPT</b>	↑	↓	↑
<b>SHPT</b>	↔ /↑	↑	↑
<b>THPT</b>	↑	↓	↑

(↑erhöht, ↓erniedrigt, ↔ gleich)

Die Parathormonbestimmung ist diagnostisch nicht so wertvoll wie beim primären Hyperparathyroidismus, da alle niereninsuffizienten Patienten aufgrund der verlängerten Halbwertszeit des Moleküls einen erhöhten Parathormonwert haben <sup>78</sup>. Die oben genannte Laborkonstellation kann ebenfalls zur Abgrenzung zum primären Hyperparathyroidismus verwendet werden.

Auch die alkalische Phosphatase (AP) stellt einen hohen Stellenwert bei der Diagnose eines sekundären Hyperparathyroidismus da, da diese fast immer erhöht ist. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann die AP um mehr als das Doppelte der Norm erhöht sein <sup>78</sup>. Die Serumkonzentration der AP ist ebenfalls der am häufigsten verwendete Marker der Knochenbildung <sup>70</sup>. Daher ist die Alkalische Phosphatase auch ein guter Parameter zum Nachweis der Knochenbeteiligung. Der Einfluss der alkalischen Phosphatase auf die Knochensubstanz kann auch mit Hilfe einer Röntgenuntersuchung der Hände, der Schultergelenke und weiterer symptomatischer Skelettabschnitte sichtbar gemacht werden <sup>78</sup>. Wenn die fibroosteoklastische Komponente überwiegt, sind typische

Veränderungen, nämlich subperiostale Resorptionszonen und Akroosteolysen an Fingern und Klavikula zu sehen <sup>78</sup>.

Weitere ergänzende Untersuchungen sind die zervikale Sonographie. Diese dient vor allem dem Ziel der Abklärung der Schilddrüse da synchron vorliegende Schilddrüsenerkrankungen häufig sind. Daher sollte diese vor jeder Nebenschilddrüsenoperation in die Operationsplanung einbezogen werden. Eine weiterführende Lokalisationsdiagnostik ist vor Ersteingriffen nicht erforderlich <sup>98</sup>

Neben diesen Funktionsuntersuchungen kann zur Komplettierung der Daten ebenfalls eine Röntgenkontrolle der Hände zur Dokumentation einer renalen Osteopathie durchgeführt werden. Eine Beckenkammbiopsie ist bei fraglicher Operationsindikation zum Ausschluss einer Osteomalazie (Kontraindikation zur Parathyroidektomie) indiziert <sup>98</sup>. Die Nebenschilddrüsenszintigraphie (Abbildung 2 und 3), das MRT oder CT sowie die selektive Halsvenenkatheterisierung mit PTH Bestimmung ist nur bei Reoperationen zur Abklärung zum Beispiel durch ein Autotransplantat verursachtes Rezidiv, erforderlich <sup>98</sup>.

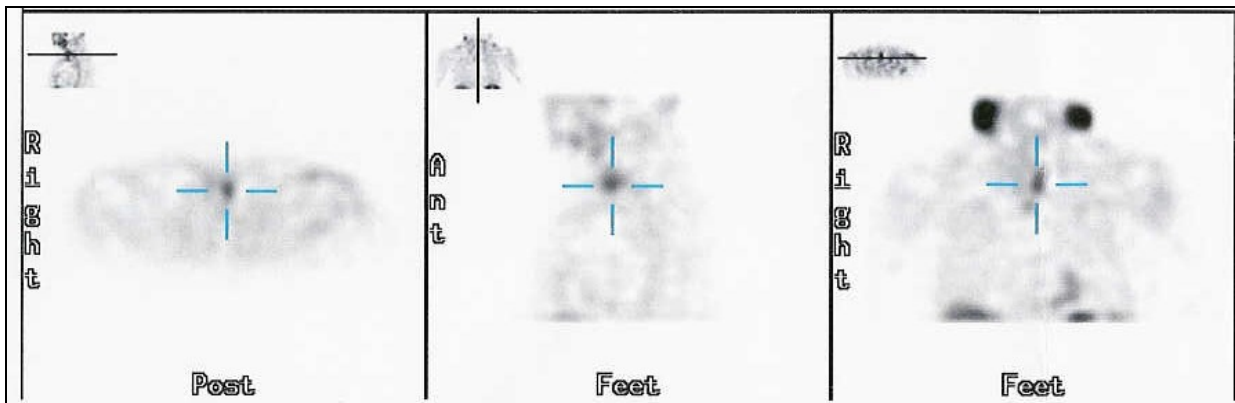


Abbildung 2: Mibiscan, Rezidiv zervikal

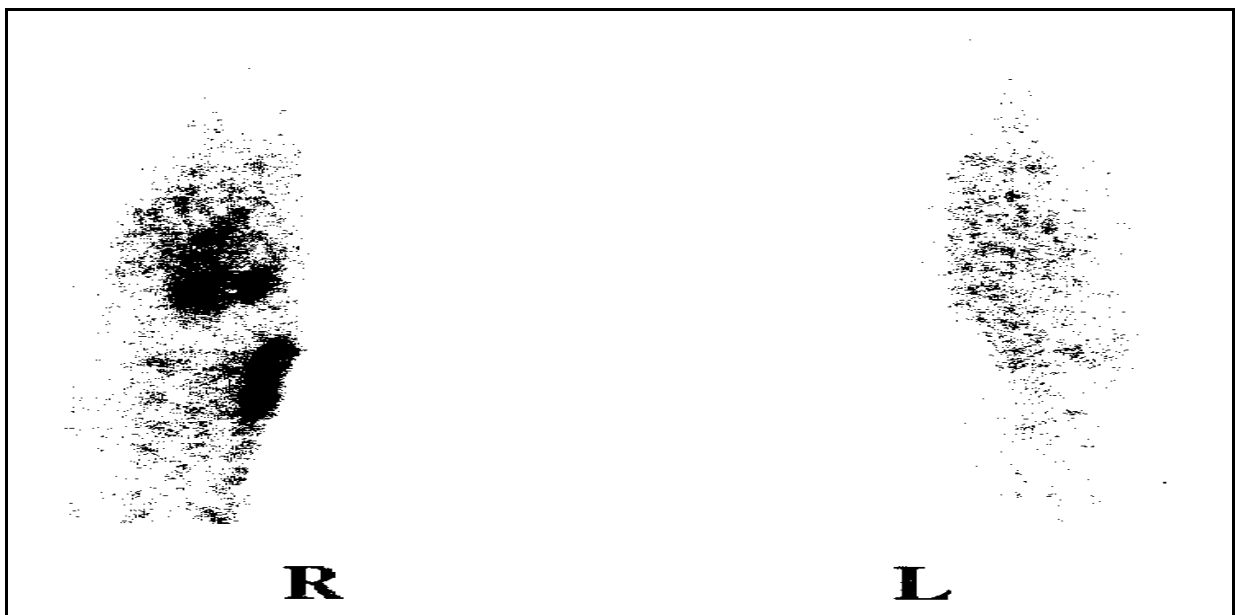


Abbildung 3: Mibiscan, Rezidiv Unterarm, Hyperplasie Autotransplantat

Eine weitere häufig durchgeführte Methode ist die Halsvenenkatheter Untersuchung nach Casanova. Dieser dient zur Unterscheidung zwischen einem Rezidiv im Bereich des Halses oder im Bereich des Autotransplantates im Unterarm.

Außerdem sollte zur Absicherung des Chirurgen vor und nach dem operativen Eingriff ein Funktionstest der Stimmbänder durchgeführt werden, da sich in der unmittelbaren anatomischen Nachbarschaft der Nebenschilddrüsen der N. laryngeus recurrens befindet. Dieser kann während eines operativen Eingriffes versehentlich verletzt oder durchtrennt werden, was die Funktion der Stimmbänder wesentlich beeinträchtigen kann. Daher wird immer ein Test der Stimmbänder durch einen HNO Facharzt empfohlen.

Während der Nebenschilddrüsenoperation kann die intraoperative Bestimmung der Konzentration des Parathormon Kenntnis über die erfolgreiche Resektion von hyperplasierten Nebenschilddrüsen Gewebes, entweder im Bereich des Halses oder im Bereich des Unterarmes geben, die als Ursache für einen erhöhten Parathormonwert in Frage kommt. Im Falle eines weiterhin erhöhten PTH Serumwertes muss erneut exploriert werden und nach weiterem hyperplasierten Gewebe, ektopter NSD oder überzähliger Epithelkörperchen gesucht werden.

Das intraoperative Nebenschilddrüsen Resektat kann noch während der Operation mit Hilfe eines Schnellschnittes untersucht und befundet werden. Auch nach der Operation werden die entnommenen Gewebestücke routinemäßig zur Befundung in die Pathologie geschickt. Das Ergebnis dient zur Diagnosestellung; wurde tatsächlich Nebenschilddrüsen Gewebe entfernt, ist es hyperplastisch oder adenomatös.

### **1.3. Therapie des sekundären Hyperparathyroidismus**

#### **1.3.1 Konservative Therapie**

Bei der konservativen Therapie besteht der elementare Anteil zunächst in der Kontrolle des Phosphatspiegels. Da nämlich die Phosphatretention bei der Niereninsuffizienz einen Hauptfaktor für die Entwicklung des SHPT darstellt, ist es sehr wichtig den Phosphat Spiegel zu kontrollieren. Daher sollte zunächst auf eine verringerte Phosphatzufuhr geachtet werden <sup>7, 65, 85</sup>.

Aufgrund von Malnutrition und Patientenincompliance wird die Phosphatrestriktion jedoch limitiert, daher kommen Phosphatbinder als Therapieoption in Frage, die z.B. auf Calcium und Acetat basieren <sup>35, 87</sup>.

Oft kann der erwünschte Phosphatlevel durch die oben genannten Maßnahmen erreicht werden, doch aufgrund eines Vitamin D Mangels bleibt der SHPT oft bestehen. Deshalb sollte auch Vitamin D substituiert werden. Es wurden heute spezielle Vitamin D Analoga entwickelt, die vor allem eine suppressive Wirkung auf die PTH Sekretion, das Nebenschilddrüsenwachstum und eine verminderte Wirkung in Bezug auf die Calcium – und Phosphatresorption haben <sup>86</sup>.



### 1.3.2 Chirurgische Therapie, Operationsindikationen und Methoden

Eine nicht durch konservative Therapie behandelbare Hypercalziämie stellt eine Indikation für eine Operation da <sup>98</sup>.

Das Ziel einer operativen Therapie des SHPT ist es, die Symptome der vermehrten Sekretion und Produktion an Parathormon zu beseitigen und eine aufgrund eines totalen Mangels an Parathormon auftretende postoperative Hypocalciämie zu verhindern<sup>43</sup>. Jedoch wird von einige Autoren die vollständige Entfernung des Nebenschilddrüsenorgans befürwortet, wobei dieses vor allem bei Patienten ohne Aussicht auf eine baldige Nierentransplantation indiziert sei <sup>27, 44, 63, 74, 80, 91</sup>.

Die Indikation zur operativen Therapie wird in der Literatur immer wieder kontrovers diskutiert. Folgende Indikationen können zusammengefasst werden:

- extraossäre Verkalkungen
- eine spontane oder medikamenten induzierte Hypercalciämie bzw. eine Hypercalciämie die ein Jahr nach einer Nierentransplantation persistiert
- therapieresistente Hyperphosphatämie
- hohe alkalische Phosphatase, starke Erhöhung des intakten Parathormones (über das Zehnfache der Norm)
- radiologischer und /oder histologischer Nachweis einer fortgeschrittenen renalen Osteopathie (Fibroosteoklasie mit erhöhtem Spongiosaumbau, Typ IIb oder III c nach DELLING) und /oder Spontanfrakturen,
- starke Knochenschmerzen, therapieresistenter Juckreiz
- deutlich vergrößerte Nebenschilddrüsen (Sonogramm)
- Kalziphylaxie (ischämische Ulcera und Nekrosen) <sup>98</sup>

Eine Studie des United States Renal Data Systems zeigte für den Zeitraum 1994 (0,8 %) bis 1998 (0,5 %) einen eindeutigen Abfall der Parathyroidektomie <sup>23</sup>. Anhalt dafür kann eine verbesserte konservative Therapie, sowie die Regulierung des Phosphathaushaltes während der Dialysetherapie sein. Auch die Entwicklung von Phosphatbinder spielt dabei eine große Rolle.

Bei ca. 2,5-8 % aller Dialysepatienten stellt der SHPT eine Operationsindikation dar <sup>66</sup>. Etwa 20 % der Patienten entwickeln mit einem SHPT nach 3-10 Jahren nach dessen Diagnose einen operationswürdigen sekundären Hyperparathyroidismus <sup>99</sup>.

Die einzige Kausaltherapie besteht jedoch in einer Nierentransplantation, wenngleich ein renaler HPT auch nach der Durchführung einer solchen in 30 % der Fälle fortbesteht <sup>28</sup>.

Die erste erfolgreiche Nebenschilddrüsenoperation wurde 1924 von Felix Mandl in Wien durchgeführt

Grundsätzlich besteht bei der operativen Behandlung des HPT der Anspruch auf dauerhafte Unterbindung der exzessiven PTH - Produktion durch Entfernung hormonüberaktiven Gewebes. Es muss noch eine ausreichende Menge von Hormonen gebildet werden, um einen normalen Kalzium- und Phosphatstoffwechsel zu erhalten <sup>77</sup>.

Die zunehmende Erfahrung mit der chirurgischen Therapie des HPT führte zu einer Standardisierung des operativen Vorgehens mit einer hohen Erfolgsquote und niedriger operativer Morbidität und fast Fehlen der Letalität <sup>38</sup>. Die Letalität im Krankenhaus nach einer durchgeführten Parathyroidektomie wird mit ca. 1% angegeben <sup>18, 38</sup>

Der Eingriff erfolgt an einem dialysefreien Tag.

Folgende Operationsmethoden kommen in Frage:

#### **Subtotale Parathyroidektomie (3/4 -Resektion)**

Nachdem alle EK dargestellt wurden, wird jenes EK subtotal (Rest von  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{10}$ ) reseziert, dessen Geweberest am wenigstens verändert ist und dessen Vaskularisierung am besten erhalten ist. Dabei sollte ein Geweberest von ca. 50-60 mg in situ belassen werden. Zusätzlich wird der verbleibende Rest - EK mit einem Clip oder Faden markiert, so dass im Falle eines Rezidivs das belassene EK besser aufgefunden werden kann. Die übrigen EK werden anschließend vollständig entfernt <sup>8, 58, 88</sup>.

Vorteil der subtotalen Parathyroidektomie ist die in der Regel schnellere Rekompensation des Kalziumstoffwechsels aufgrund der Sofortfunktion des in situ verbliebenen EK-Restes.

Eine Reoperation im Falle eines Rezidiv bedingt eine höhere Mortalität hinsichtlich einer möglichen Recurrensparese <sup>4, 14</sup>.

#### **Totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation und ohne Autotransplantation**

Bei der totalen Parathyroidektomie werden alle zervikalen EK komplett entfernt. Im Falle einer totalen Parathyroidektomie mit Autotransplantation wird das kleinste und makroskopisch am wenigsten veränderte EK zur Autotransplantation in den M. brachioradialis des Nichtgebrauchsunterarm verwendet <sup>58, 88</sup>.

Vorteil der totalen Parathyroidektomie mit Autotransplantation besteht darin, dass bei einem Rezidiv der Reeingriff am Arm in Lokalanästhesie erfolgen kann und somit die Risikorate gegen Null geht <sup>102</sup>.

Bei adäquater chirurgischer Technik und Verfahrenswahl kann mit beiden Operationsverfahren das Ziel der Stoffwechsellnormalisierung erreicht werden. Ein Teil des herausgenommen Gewebes sollte kryokonserviert werden, da es bei ca. 6 %-15 % der Patienten zu einer bleibenden Unterfunktion des Nebenschilddrüsenrestes kommt <sup>8, 58</sup>.

Das Rezidiv beim renalen HPT stellt als solches keine Komplikation dar, sondern ist eine zu erwartende Folge der fortdauernden Wachstumsstimulation auf den EK-Rest bei fortbestehender Dialysepflicht <sup>102</sup>. Nachteil einer reinen totalen Parathyroidektomie ist, dass sie dauerhaft zu einem

Mangel an Parathormon führt und somit eine dauerhafte Substitution von Calcium und Vitamin D erfordert. Dies kann schwere Auswirkung auf die Knochenmineralisation haben <sup>43</sup>.

## 2. Fragestellung

In dieser Arbeit sollen folgende Punkte anhand des Patientengutes aufgearbeitet werden:

- Welche Indikationen wurden für eine Parathyroidektomie bei einem sekundären Hyperparathyroidismus gestellt?
- Welche postoperativen Komplikationen bestanden nach einer Parathyroidektomie im Krankengut der Abteilung für Allgemeinchirurgie an der Universitätsklinik Rostock?
- Wie hoch ist das Ausmaß an Rezidiven und Persistenz der Symptomatik nach einer Parathyroidektomie ohne oder mit Autotransplantation sowie einer subtotalen Parathyroidektomie?
- Welche postoperativen Langzeitergebnisse nach einer totalen Parathyroidektomie mit und ohne Autotransplantation bzw. nach subtotaler Parathyroidektomie können beschrieben werden?

### 3. Patienten und Methodik

#### 3.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine konsekutive, retrospektive Studie am Klinikum der Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Allgemeinchirurgie. Hierfür wurden Krankenunterlagen (Patientenakten, Operationsberichte und Entlassungsbriefe) von Patienten mit einem sekundären Hyperparathyroidismus ausgewertet und in die Daten auf den Dokumentationsbögen auf den folgenden Seiten notiert. (Abbildung 4-8).

Ein Follow - up wurde ebenfalls durch spezielle Nachsorgebögen, die an die weiterbehandelnden Hausärzte und Nephrologen gesendet wurden, durchgeführt. Diese beinhalteten Fragen zu den aktuellen Laborparametern, klinischen Symptomen, Nachoperation, Stimlippenfunktion und einer zwischenzeitlich durchgeführten Nierentransplantation. Die Daten der Patienten wurden unter Einhaltung des Datenschutzes erfasst.

DOKUMENTATIONSBOGEN HPT Präoperativer Teil		
<b>Patientendaten:</b>		
Name Geb.Datum Station Anschrift mit Tel. Hausarzt mit Tel.	stationär von _____ bis _____ Vorname Aufnahme-Nr. Pat.-I-Zahl	Geschlecht
Diagnose: pHPT <input type="checkbox"/> , sHPT <input type="checkbox"/> , tHPT <input type="checkbox"/> ; Quick-PTH <input type="checkbox"/>		
<b>Anamnese / Klinische Symptomatik</b>		
<input type="checkbox"/> Anamnese nicht oder unvollständig erhoben		
<input type="checkbox"/> positive Familienanamnese: <input type="checkbox"/> 1. Grades <input type="checkbox"/> 2. Grades		
<input type="checkbox"/> Dialysepflichtigkeit:		
<input type="checkbox"/> seit < 6 Monaten <input type="checkbox"/> seit 3-6 Jahren <input type="checkbox"/> Einnahme von Vitamin D3 <input type="checkbox"/> Einnahme von Ca <sup>++</sup> -haltigen Phosphatbindern	<input type="checkbox"/> seit 6-12 Monaten <input type="checkbox"/> seit 6-10 Jahren <input type="checkbox"/> Einnahme von Kalzium	<input type="checkbox"/> seit 1-3 Jahren <input type="checkbox"/> seit > 10 Jahren
<input type="checkbox"/> Nierentransplantation:		
<input type="checkbox"/> seit < 6 Monaten <input type="checkbox"/> seit 3-6 Jahren	<input type="checkbox"/> seit 6-12 Monaten <input type="checkbox"/> seit 6-10 Jahren	<input type="checkbox"/> seit 1-3 Jahren <input type="checkbox"/> seit > 10 Jahren
<input type="checkbox"/> keine klinischen Symptome		
<input type="checkbox"/> renal:		
<input type="checkbox"/> ossär:		
<input type="checkbox"/> Weichteilverkalkungen:		
<input type="checkbox"/> Schultergürtel <input type="checkbox"/> gastrointestinal: <input type="checkbox"/> Obstipation <input type="checkbox"/> Ulzera duodeni <input type="checkbox"/> neuromuskulär: <input type="checkbox"/> psychiatrisch: <input type="checkbox"/> akute Krise: <input type="checkbox"/> Polyurie <input type="checkbox"/> Exsikkose <input type="checkbox"/> Somnolenz <input type="checkbox"/> kardial:	<input type="checkbox"/> Nephrolithiasis <input type="checkbox"/> Osteopenie <input type="checkbox"/> obere Extremitäten <input type="checkbox"/> Gesäßbereich <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust <input type="checkbox"/> Pankreatitis <input type="checkbox"/> Ermüdbarkeit <input type="checkbox"/> depressive Verstimmung <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Polydipsie <input type="checkbox"/> Adynamie <input type="checkbox"/> Koma <input type="checkbox"/> Hypertonie <input type="checkbox"/> Insuffizienzzeichen	<input type="checkbox"/> Nephrokalzinose <input type="checkbox"/> Knochenschmerzen <input type="checkbox"/> untere Extremitäten <input type="checkbox"/> übriger Rumpf <input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Ulzera ventriculi <input type="checkbox"/> Cholelithiasis <input type="checkbox"/> Muskelschwäche <input type="checkbox"/> ja, mit <input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Psychose <input type="checkbox"/> Tachykardie
<input type="checkbox"/> längste Symptombdauer:		
<input type="checkbox"/> seit < 6 Monaten <input type="checkbox"/> seit 3-6 Jahren	<input type="checkbox"/> seit 6-12 Monaten <input type="checkbox"/> seit 6-10 Jahren	<input type="checkbox"/> seit 1-3 Jahren <input type="checkbox"/> seit > 10 Jahren
<input type="checkbox"/> assoziiert:		
<input type="checkbox"/> MEN I <input type="checkbox"/> Genträger	<input type="checkbox"/> MEN IIa <input type="checkbox"/> Genträger	
<input type="checkbox"/> cervikale Vor-OP:		
<input type="checkbox"/> EPK-OP <input type="checkbox"/> sonstige Hals-OP	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> erfolglose EPK-Exploration (nichts gefunden) <input type="checkbox"/> Anzahl Vor-OP's	
<input type="checkbox"/> SD-OP		

Abbildung 4: Dokumentationsbogen präoperativ

Nebenerkrankungen			
<input type="checkbox"/> ZNS	<input type="checkbox"/> Durchblutungsstörung	<input type="checkbox"/> Epilepsie	<input type="checkbox"/> HOPS
<input type="checkbox"/> sonstiges			
<input type="checkbox"/> Herz/Kreislauf/Gefäße			
<input type="checkbox"/> KHK	<input type="checkbox"/> Insuffizienz	<input type="checkbox"/> Rhythmusstörung	<input type="checkbox"/> Hypertonie
<input type="checkbox"/> Hypotonie	<input type="checkbox"/> pAVK	<input type="checkbox"/> Varikosis	<input type="checkbox"/> Z.n. ven. Thrombose
<input type="checkbox"/> sonstiges			
<input type="checkbox"/> Pulmonal			
<input type="checkbox"/> obstruktiv	<input type="checkbox"/> restriktiv	<input type="checkbox"/> kombiniert	<input type="checkbox"/> Bronchial-Ca
<input type="checkbox"/> sonstiges			
<input type="checkbox"/> Magen/Darm			
<input type="checkbox"/> Ulkuskrankheit	<input type="checkbox"/> M. Crohn	<input type="checkbox"/> Colitis ulcerosa	<input type="checkbox"/> Divertikulose
<input type="checkbox"/> Ösophagus-Ca	<input type="checkbox"/> Magen-Ca	<input type="checkbox"/> Colorektales-Ca	<input type="checkbox"/> Inkontinenz
<input type="checkbox"/> sonstiges			
<input type="checkbox"/> Leber/Galle/Pankreas			
<input type="checkbox"/> Hepatitis	<input type="checkbox"/> Zirrhose	<input type="checkbox"/> Steinleiden	<input type="checkbox"/> chron. Pankreatitis
<input type="checkbox"/> Z.n. akut. Pankr.	<input type="checkbox"/> Pankreas-Ca	<input type="checkbox"/> HCC	<input type="checkbox"/> GB/GW-Ca
<input type="checkbox"/> sonstiges			
<input type="checkbox"/> Urogenital			
<input type="checkbox"/> kompensierte Niereninsuffizienz		<input type="checkbox"/> terminale Niereninsuffizienz (Dialyse)	
<input type="checkbox"/> Nephrolithiasis		<input type="checkbox"/> Nierenzell-Ca	
<input type="checkbox"/> Prostatahypertrophie/-hyperplasie		<input type="checkbox"/> Prostata-Ca	
<input type="checkbox"/> Blasen-Ca	<input type="checkbox"/> Cervix-Ca	<input type="checkbox"/> Corpus-Ca	<input type="checkbox"/> Ovarial-Ca
<input type="checkbox"/> sonstiges			
<input type="checkbox"/> Metabolisch/endokrin			
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Hyperlipidämie	<input type="checkbox"/> Nebennieren-Erkrankung	
<input type="checkbox"/> benigne Schilddrüsenerkrankung		<input type="checkbox"/> maligne Schilddrüsenerkrankung (C-Zell)	
<input type="checkbox"/> sonstiges			
<input type="checkbox"/> Systemerkrankungen			
<input type="checkbox"/> Adipositas	<input type="checkbox"/> Kachexie	<input type="checkbox"/> AIDS	<input type="checkbox"/> Lymphom
<input type="checkbox"/> Leukämie	<input type="checkbox"/> Kollagenosen	<input type="checkbox"/> Rheuma	<input type="checkbox"/> sonstiges
<input type="checkbox"/> Medikamentös/Abusus			
<input type="checkbox"/> Nikotinabusus	<input type="checkbox"/> Alkoholabusus	<input type="checkbox"/> Immunsuppressiva	<input type="checkbox"/> Steroide
<input type="checkbox"/> Antikoagulantien		<input type="checkbox"/> nichtsteroidale Antiphlogistika	
<input type="checkbox"/> sonstiges			

Abbildung 5: Dokumentationsbogen Nebenerkrankungen

Präoperative Diagnostik			
<input type="checkbox"/> <u>Laborparameter:</u>	<u>Normbereich</u>	<u>erhöht</u>	<u>erniedrigt</u>
<input type="checkbox"/> Kalzium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Phosphat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> PTH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> PTH intakt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Alk. Phosphatase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <u>Sonographie:</u>			
<input type="checkbox"/> suspekter Befund:	<input type="checkbox"/> auswärts	<input type="checkbox"/> im Haus	<input type="checkbox"/> ohne Ergebnis
	<input type="checkbox"/> re. cranial	<input type="checkbox"/> re. caudal	<input type="checkbox"/> re. mediastinal
	<input type="checkbox"/> li. cranial	<input type="checkbox"/> li. caudal	<input type="checkbox"/> li. mediastinal
	<input type="checkbox"/> andere Lokalisation		
<input type="checkbox"/> <u>CT:</u>			
<input type="checkbox"/> suspekter Befund:	<input type="checkbox"/> auswärts	<input type="checkbox"/> im Haus	<input type="checkbox"/> ohne Ergebnis
	<input type="checkbox"/> re. cranial	<input type="checkbox"/> re. caudal	<input type="checkbox"/> re. mediastinal
	<input type="checkbox"/> li. cranial	<input type="checkbox"/> li. caudal	<input type="checkbox"/> li. mediastinal
	<input type="checkbox"/> andere Lokalisation		
<input type="checkbox"/> <u>NMR:</u>			
<input type="checkbox"/> suspekter Befund:	<input type="checkbox"/> auswärts	<input type="checkbox"/> im Haus	<input type="checkbox"/> ohne Ergebnis
	<input type="checkbox"/> re. cranial	<input type="checkbox"/> re. caudal	<input type="checkbox"/> re. mediastinal
	<input type="checkbox"/> li. cranial	<input type="checkbox"/> li. caudal	<input type="checkbox"/> li. mediastinal
	<input type="checkbox"/> andere Lokalisation		
<input type="checkbox"/> <u>Halsvenenkath.</u>			
<input type="checkbox"/> erhöhter PTH-Wert:	<input type="checkbox"/> auswärts	<input type="checkbox"/> im Haus	<input type="checkbox"/> ohne Ergebnis
	<input type="checkbox"/> re. cranial	<input type="checkbox"/> re. caudal	<input type="checkbox"/> re. mediastinal
	<input type="checkbox"/> li. cranial	<input type="checkbox"/> li. caudal	<input type="checkbox"/> li. mediastinal
	<input type="checkbox"/> andere Lokalisation		
<input type="checkbox"/> <u>Röntgen:</u>			
<input type="checkbox"/> typische HPT-Zeichen:	<input type="checkbox"/> auswärts	<input type="checkbox"/> im Haus	<input type="checkbox"/> ohne Ergebnis
	<input type="checkbox"/> an Phalangen	<input type="checkbox"/> an Klavikula	<input type="checkbox"/> am Schädeldach
	<input type="checkbox"/> an Wirbelsäule	<input type="checkbox"/> andere Lokalisation	
<input type="checkbox"/> <u>Thall/Techn.Szinti:</u>			
<input type="checkbox"/> suspekter Befund:	<input type="checkbox"/> auswärts	<input type="checkbox"/> im Haus	<input type="checkbox"/> ohne Ergebnis
	<input type="checkbox"/> re. cranial	<input type="checkbox"/> re. caudal	<input type="checkbox"/> re. mediastinal
	<input type="checkbox"/> li. cranial	<input type="checkbox"/> li. caudal	<input type="checkbox"/> li. mediastinal
	<input type="checkbox"/> andere Lokalisation		

Abbildung 6: Dokumentationsbogen präoperative Diagnostik

# **DOKUMENTATIONSBOGEN HPT** **Operativer Teil**

<b>Patientendaten:</b>	stationär von _____ bis _____
Name _____	Vorname _____
Quick-PTH Test durchgeführt <input type="checkbox"/> , Werte: präop. 1: _____, vor Schnitt: _____, vor Klemmen: _____	
intraop. 1: _____, 2: _____, 3: _____, 4: _____, 5: _____ (Einheit: _____).	

Operateure: _____
-------------------

<b>EPK:</b>	<u>re. cranial</u>	<u>re. caudal</u>	<u>li. cranial</u>	<u>li. caudal</u>
gefunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nicht gefunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vergrößert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Länge (mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Breite (mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dicke (mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ganz reseziert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
drei viertel reseziert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
halb reseziert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PE entnommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
belassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kryokonserviert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
autotransplantiert ( <i>Sterno</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
autotransplantiert ( <i>U-Arm</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>ektope Lokalisation:</b>	Thymus	<i>sonst.</i> Mediast.	Schilddrüse	<i>sonst.</i> cervical
Länge (mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Breite (mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dicke (mm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ganz reseziert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
drei viertel reseziert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
halb reseziert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PE entnommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
belassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Simultaneingriff - Schilddrüse:</b>		
<input type="checkbox"/> Thyreoidektomie	<input type="checkbox"/> Hemithyreoidektomie re.	<input type="checkbox"/> Hemithyreoidektomie li.
	<input type="checkbox"/> subtotale Resektion re.	<input type="checkbox"/> subtotale Resektion li.
	<input type="checkbox"/> near-total-Resektion re.	<input type="checkbox"/> near-total-Resektion li.
<input type="checkbox"/> LK-Dissektion zentral	<input type="checkbox"/> LK-Dissektion re. lateral	<input type="checkbox"/> LK-Dissektion li. lateral

Abbildung 7: Dokumentationsbogen Operation

DOKUMENTATIONSBOGEN HPT Postoperativer Teil																																																	
<b>Patientendaten:</b>		stationär von _____ bis _____																																															
Name		Vorname																																															
Geb.Datum		Aufnahme-Nr.																																															
Station		Pat.-I-Zahl																																															
Anschrift mit Tel.																																																	
Hausarzt mit Tel.																																																	
<b>Diagnose (histologisch belegt)</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> pHPT-solitäres Adenom</td> <td><input type="checkbox"/> pHPT-multiple Adenome</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> pHPT-Hyperplasie</td> <td><input type="checkbox"/> pHPT-Karzinom</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> sekHPT</td> <td><input type="checkbox"/> tertHPT</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> größtes TU-Gewicht (mg)</td> <td><input type="checkbox"/> größter TU-Durchmesser</td> </tr> </table>				<input type="checkbox"/> pHPT-solitäres Adenom	<input type="checkbox"/> pHPT-multiple Adenome	<input type="checkbox"/> pHPT-Hyperplasie	<input type="checkbox"/> pHPT-Karzinom	<input type="checkbox"/> sekHPT	<input type="checkbox"/> tertHPT	<input type="checkbox"/> größtes TU-Gewicht (mg)	<input type="checkbox"/> größter TU-Durchmesser																																						
<input type="checkbox"/> pHPT-solitäres Adenom	<input type="checkbox"/> pHPT-multiple Adenome																																																
<input type="checkbox"/> pHPT-Hyperplasie	<input type="checkbox"/> pHPT-Karzinom																																																
<input type="checkbox"/> sekHPT	<input type="checkbox"/> tertHPT																																																
<input type="checkbox"/> größtes TU-Gewicht (mg)	<input type="checkbox"/> größter TU-Durchmesser																																																
<b>Postoperativer Verlauf</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> präop. Lokisationsdiagnostik  <input type="checkbox"/> Sonographie  <input type="checkbox"/> CT  <input type="checkbox"/> NMR  <input type="checkbox"/> Halsvenenkatheter  <input type="checkbox"/> Thall./Techn.Szintigramm </td> <td style="vertical-align: top; text-align: center;"> <b>postop. richtig</b>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> </td> <td style="vertical-align: top; text-align: center;"> <b>postop. falsch</b>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> Recurrenzläsion:  <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> links                      <input type="checkbox"/> rechts </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> Wundheilungsstörungen:  <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> Hämatom                      <input type="checkbox"/> Abszeß                      <input type="checkbox"/> Serom  <input type="checkbox"/> Nahtdehiszenz                      <input type="checkbox"/> revisionspflichtige Nachblutung </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> Hypoparathyreoidismus (<i>Hypokalzämie</i>) bei Entlassung:  <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> Ca<sup>++</sup>-Substitution                      <input type="checkbox"/> Vit.D-Substitution </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> andere Komplikationen </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> Laborparameter (<i>postop</i>): <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Normbereich</u></td> <td style="text-align: center;"><u>erhöht</u></td> <td style="text-align: center;"><u>erniedrigt</u></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Kalzium</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Phosphat</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> PTH</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> PTH intakt</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Alk. Phosphatase</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> postoperativer Tag der Entlassung                      <input type="checkbox"/> Gesamtaufenthaltsdauer (Tage) </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> Nachbetreuung durch: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> uns</td> <td><input type="checkbox"/> Internisten im Haus</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Hausarzt</td> <td><input type="checkbox"/> auswärtiger Spezialist</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>				<input type="checkbox"/> präop. Lokisationsdiagnostik <input type="checkbox"/> Sonographie <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> NMR <input type="checkbox"/> Halsvenenkatheter <input type="checkbox"/> Thall./Techn.Szintigramm	<b>postop. richtig</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>postop. falsch</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Recurrenzläsion: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> rechts			<input type="checkbox"/> Wundheilungsstörungen: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Hämatom <input type="checkbox"/> Abszeß <input type="checkbox"/> Serom <input type="checkbox"/> Nahtdehiszenz <input type="checkbox"/> revisionspflichtige Nachblutung			<input type="checkbox"/> Hypoparathyreoidismus ( <i>Hypokalzämie</i> ) bei Entlassung: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Ca <sup>++</sup> -Substitution <input type="checkbox"/> Vit.D-Substitution			<input type="checkbox"/> andere Komplikationen			<input type="checkbox"/> Laborparameter ( <i>postop</i> ): <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Normbereich</u></td> <td style="text-align: center;"><u>erhöht</u></td> <td style="text-align: center;"><u>erniedrigt</u></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Kalzium</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Phosphat</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> PTH</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> PTH intakt</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Alk. Phosphatase</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>			<u>Normbereich</u>	<u>erhöht</u>	<u>erniedrigt</u>	<input type="checkbox"/> Kalzium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Phosphat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> PTH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> PTH intakt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Alk. Phosphatase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> postoperativer Tag der Entlassung <input type="checkbox"/> Gesamtaufenthaltsdauer (Tage)			<input type="checkbox"/> Nachbetreuung durch: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> uns</td> <td><input type="checkbox"/> Internisten im Haus</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Hausarzt</td> <td><input type="checkbox"/> auswärtiger Spezialist</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/> uns	<input type="checkbox"/> Internisten im Haus	<input type="checkbox"/> Hausarzt	<input type="checkbox"/> auswärtiger Spezialist
<input type="checkbox"/> präop. Lokisationsdiagnostik <input type="checkbox"/> Sonographie <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> NMR <input type="checkbox"/> Halsvenenkatheter <input type="checkbox"/> Thall./Techn.Szintigramm	<b>postop. richtig</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>postop. falsch</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																															
<input type="checkbox"/> Recurrenzläsion: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> rechts																																																	
<input type="checkbox"/> Wundheilungsstörungen: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Hämatom <input type="checkbox"/> Abszeß <input type="checkbox"/> Serom <input type="checkbox"/> Nahtdehiszenz <input type="checkbox"/> revisionspflichtige Nachblutung																																																	
<input type="checkbox"/> Hypoparathyreoidismus ( <i>Hypokalzämie</i> ) bei Entlassung: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Ca <sup>++</sup> -Substitution <input type="checkbox"/> Vit.D-Substitution																																																	
<input type="checkbox"/> andere Komplikationen																																																	
<input type="checkbox"/> Laborparameter ( <i>postop</i> ): <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Normbereich</u></td> <td style="text-align: center;"><u>erhöht</u></td> <td style="text-align: center;"><u>erniedrigt</u></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Kalzium</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Phosphat</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> PTH</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> PTH intakt</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Alk. Phosphatase</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>			<u>Normbereich</u>	<u>erhöht</u>	<u>erniedrigt</u>	<input type="checkbox"/> Kalzium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Phosphat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> PTH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> PTH intakt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Alk. Phosphatase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
<u>Normbereich</u>	<u>erhöht</u>	<u>erniedrigt</u>																																															
<input type="checkbox"/> Kalzium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																															
<input type="checkbox"/> Phosphat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																															
<input type="checkbox"/> PTH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																															
<input type="checkbox"/> PTH intakt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																															
<input type="checkbox"/> Alk. Phosphatase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																															
<input type="checkbox"/> postoperativer Tag der Entlassung <input type="checkbox"/> Gesamtaufenthaltsdauer (Tage)																																																	
<input type="checkbox"/> Nachbetreuung durch: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> uns</td> <td><input type="checkbox"/> Internisten im Haus</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Hausarzt</td> <td><input type="checkbox"/> auswärtiger Spezialist</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/> uns	<input type="checkbox"/> Internisten im Haus	<input type="checkbox"/> Hausarzt	<input type="checkbox"/> auswärtiger Spezialist																																											
<input type="checkbox"/> uns	<input type="checkbox"/> Internisten im Haus																																																
<input type="checkbox"/> Hausarzt	<input type="checkbox"/> auswärtiger Spezialist																																																

Abbildung 8: Dokumentationsbogen postoperativer Verlauf

### 3.1.2 Patientenkollektiv und Patientenerfassung

In der Abteilung für Allgemeinchirurgie der Uniklinik Rostock wurden im Zeitraum von Januar 1998 und Dezember 2005 aufgrund eines sekundären Hyperparathyroidismus 64 Patienten behandelt. 61 Patienten konnten vollständig in die Studie mit einbezogen. Aufgrund unzureichender Aktenlage konnten drei der 64 Patienten jedoch nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Für die Erfassung der Patienten wurde auf die archivierten klassischen Patientenakten zurückgegriffen, wobei die für die Studie relevanten Daten in speziell entwickelten Fragebögen eingetragen wurden. Bei den Daten handelte es sich um persönliche Daten der Patienten und ihrer Gesundheit (z.B. Komorbiditäten), um Informationen zur präoperativen klinischen, bildgebenden und laborchemischen Diagnostik sowie Angaben zum chirurgischen Vorgehen. Weiterhin wurden Daten zum postoperativen



Verlauf analysiert. Dazu gehörten das postoperative Labor, Komplikationen, eine Hypocalciämie und einer ggf. stattgefundenen Reimplantation von kryokonservierten Nebenschilddrüsenngewebe.

Um den präoperativen gesundheitlichen Status jedes einzelnen Patienten beurteilen zu können, wurde eruiert, ob und wie lange eine Dialysepflichtigkeit bestand oder ob der Patient bereits eine erfolgreiche Nierentransplantation hinter sich hatte. Die zur Anamnese erhobenen Daten umfassten sowohl die klinischen Symptome und deren Dauer und ebenfalls, ob bereits eine zervikale Voroperation stattgefunden hatte und ob diese erfolgreich gewesen war.

Abschließend wurde in dem Bereich „Nachsorge“ der Name des für die Nachsorge favorisierten Arztes/Ärztin oder Einrichtung vermerkt.

Zur Erfassung der Nachsorgedaten konnte zum einen ein direkter Einblick in die Praxis-bzw. Klinikunterlagen vorgenommen werden, oder die weiter betreuenden Ärzte wurden mittels speziell entwickelter Nachsorgebögen angeschrieben (Abbildung 9).

Patient xxx	Labor vom / /			Klinisches Rezidiv	Rekurrensparese	Transplantation	Pat. allgemein	Osteoporose
	PTH ng/ml	Phosphat mmol/l	Kalzium mmol/l	<input type="checkbox"/> Patient hatte nie Symptome <input type="checkbox"/> keine Symptome mehr <input type="checkbox"/> Persistenz der Symptome, nämlich _____ <input type="checkbox"/> Neu aufgetretene Symptome, nämlich _____	<input type="checkbox"/> Patient hatte keine Recurrensparese <input type="checkbox"/> Patient hatte temporäre Minderbeweglichkeit – Restitutio ad integrum <input type="checkbox"/> Manifeste Recurrensparese	<input type="checkbox"/> transplantiert am: ____/____/____ <input type="checkbox"/> aktuelles Krea: ____ (µmol/l) <input type="checkbox"/> Transplantat ohne Funktion seit: ____/____/____	<input type="checkbox"/> befindet sich regelmäßig in meiner Behandlung. <input type="checkbox"/> ist verzogen und wird jetzt betreut durch: _____ <input type="checkbox"/> ist zwischenzeitlich verstorben ____/____/____	<input type="checkbox"/> besteht nicht <input type="checkbox"/> nachgewiesen <input type="checkbox"/> mit Frakturen

**Abbildung 9: Dokumentationsbogen Verlaufskontrolle**

Als Nachsorgedaten protokolliert wurden die aktuellen Laborparameter (PTH, Calcium, Phosphat, AP, Kreatinin), aktuelle klinische Symptome, Funktion des Nierentransplantates sowie ob eine Osteoporose vorliegt. Evaluert wurde außerdem, ob der Patient sich in regelmäßiger Kontrolle des niedergelassenen Arztes befindet sowie das Datum der letzten Nachsorge.

Nach abgeschlossener Datenerhebung wurden alle Angaben in einer Microsoft Access® Datenbank digital erfasst und zur weiteren Verarbeitung in eine SPSS® 15.0 Datenbank und in eine Microsoft Excel Tabelle transferiert.

### 3.1.3 Präoperative Untersuchungen und Operation

Eine Operation wurde durchgeführt, wenn der Calciumwert im Serum trotz medikamentöser Therapie über 2,8 mmol/l lag und/oder bei dem Patienten die typischen Symptome einer renalen Osteodystrophie vorlagen. Ein weiteres Kriterium war das PTH, welches unter bereits eingeleiteter Therapie dauerhaft mehr als 10-fach erhöht war.

Präoperativ erfolgte eine ausführliche klinische Untersuchung. Daneben wurden neben dem PTH, das Calcium, Phosphat und die Alkalische Phosphatase bestimmt. Auch eine Ultraschalluntersuchung der

Halsregion gehörte als Standarduntersuchung dazu sowie eine konsiliarische Vorstellung in der HNO-Abteilung zur Beurteilung der Funktion des N. laryngeus recurrens.

Die Operation wurde nur durch erfahrende Operateure durchgeführt (Chefarzt oder Oberärzte). Eine gründliche zervikale Exploration mit genauer Identifikation aller vier Nebenschilddrüsen wurde bei allen Patienten, die primär in domo operiert wurden, durchgeführt. Ebenfalls wurde von jeder Nebenschilddrüse eine Biopsie entnommen und histopathologisch untersucht.

Bei allen Patienten, die primär operiert wurden, wurde eine totale Parathyroidektomie mit gleichzeitiger Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in die Muskelfazie des Unterarmes durchgeführt. Da bei uns routinemäßig alle 4 Nebenschilddrüsen exploriert wurden und daraufhin entfernt wurden, wird seit 2002 standardmäßig keine intraoperative Bestimmung des PTH mehr durchgeführt. Mindestens 2 Hälften einer Nebenschilddrüse wurden kryokonserviert.

Im Falle einer Rezidivoperation erfolgte ein Sesta-Mibi-Scan. Ein Casanova Test oder eine Halsvenenkatheteruntersuchung des PTH wurde nur bei vorbestehener, erfolgloser diagnostischer Suche durchgeführt.

### **3.1.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme des Programm SPSS® 15.0 und Microsoft Excel. Somit konnten Tabellen und Graphiken erstellt werden.

Für die Darstellung von kontinuierlichen Variablen wurden die Mediane und Mittelwerte ermittelt, die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile dargestellt.

Durch den Kolmogorov-Smirnov Test konnten die kontinuierlichen Variablen hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft werden. Überwiegend zeigten die getesteten Variablen keine Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov Test:  $p < 0,05$ ). Zum Vergleich der Stichproben wurden durchgehend nichtparametrische Test für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Der Wilcoxon-Test wurde zum Vergleich von 2 verbundenen, nicht normalverteilten Stichproben verwendet, während beim Vergleich von mehr als 2 verbundenen, nicht normalverteilten Stichproben der Friedman-Test herangezogen wurde.

Ein zweiseitige Signifikanzüberprüfung erfolgte bei allen durchgeführten Tests, wobei für alle statistischen Tests ein  $p$  – Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde.

Mit den Kaplan-Meier-Analysen wurde die Überlebensstatistik durchgeführt. Die kontinuierlichen Daten wurden dabei durch den Median kategorisiert, so dass ein Vergleich der Mortalität in den beiden Gruppen erfolgen konnte. Der Log-Rank Test wurde als Testverfahren zum Vergleich der Überlebensraten verwendet.

Auch die Grafiken wurden mit Hilfe von SPSS erstellt. Um die Mediane und Quartilsabstände besser darzustellen, wurden Boxplots verwendet. Der Median und die 25.-75. Perzentile wurden in die Boxen

eingetragen. Den T-Balken entsprechen hierbei die kleinsten und größten Werte, sofern es sich dabei nicht um Extremwerte oder Ausreißer handelt. Unter Ausreißer versteht man Werte die sich zwischen  $1\frac{1}{2}$  und 3 Boxlängen außerhalb der Box befinden und werden in dieser Studie als Kreise dargestellt. Als Kreuze sind die Extremwerte gekennzeichnet. Diese befinden sich mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box.

Als Kreisdiagramme wurden hier kategorisierte Daten dargestellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

Während eines Zeitraumes zwischen 1/1998 und 12/2005 wurden 64 Patienten aufgrund eines sekundären Hyperparathyroidismus in der allgemeinchirurgischen Abteilung der Uniklinik Rostock behandelt. Erfolgreich konnten davon 61 Patienten in die Studie einbezogen werden. Im vorliegenden Kollektiv waren 33 (54,1 %) der Patienten weiblich. Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstoperation im Alter von 31 bis 74 Jahren (Abbildung 10). Somit war das mittlere Alter  $52 \pm \text{SD}$  Jahre (Median 49 Jahre).

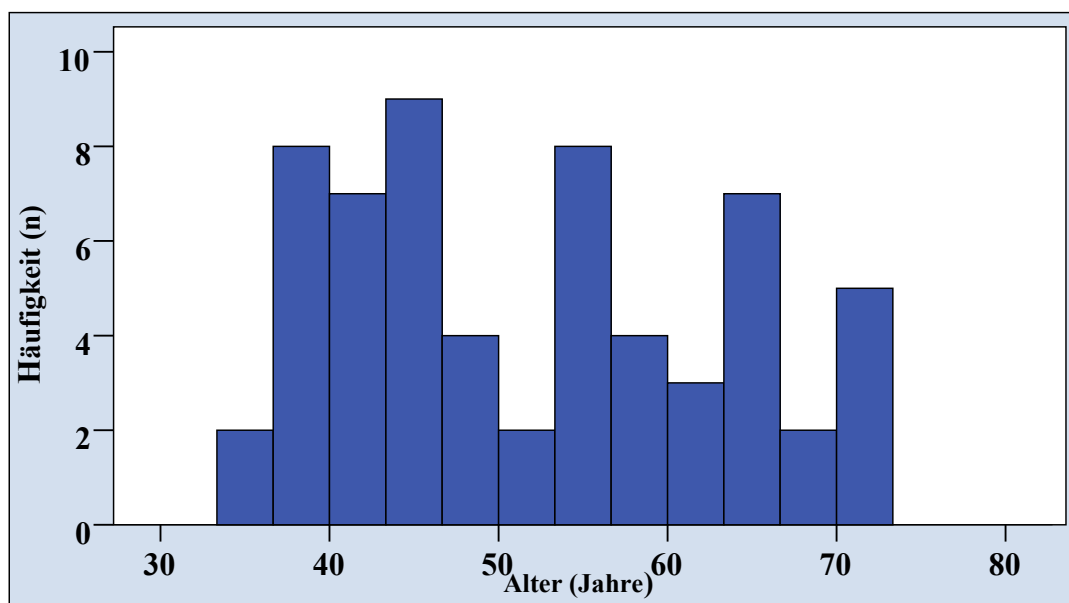


Abbildung 10: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstoperation

45 der 61 Patienten wurden primär aufgrund eines sekundären Hyperparathyroidismus operiert, die restlichen 16 Patienten unterzogen sich einer erneuten Operation aufgrund eines Rezidives oder Persistenz der Symptomatik. Davon wurden zehn (62,5 %) der 16 Patienten primär in einer externen Klinik behandelt und 6 (37,5 %) wurden bei uns vor operiert.

61 Patienten befanden sich im dialysepflichtigen Terminalstadium der Niereninsuffizienz, als der sekundäre HPT bei ihnen diagnostiziert wurde. Elf Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt ein Nierentransplantat und 50 Patienten waren bereits von der Nierenersatztherapie abhängig.

Die durchschnittliche Dialysezeitdauer zum Zeitpunkt der Operation konnte bei 60 Patienten ermittelt werden. Sie betrug  $6 \pm \text{SD}$  Jahre (0-23 Jahre) und ist in Abbildung 11 dargestellt.

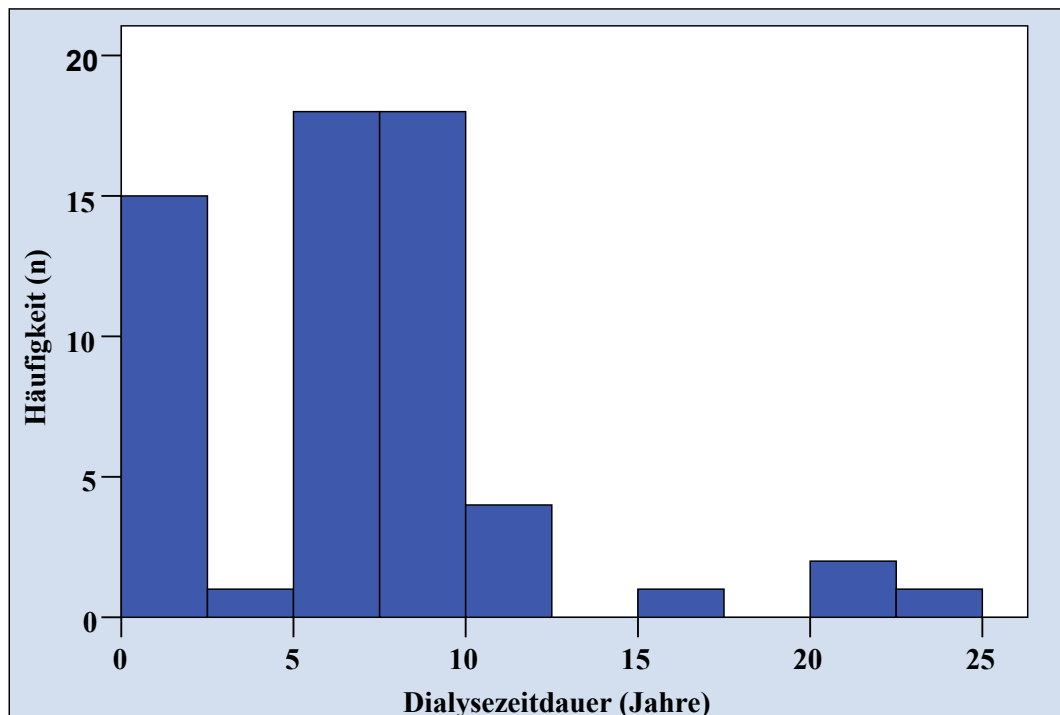


Abbildung 11: Dialysezeitdauer zum Zeitpunkt der Primäroperation

#### 4.1.1 Klinische Symptome bei stationärer Aufnahme

Insgesamt bestand bei 38 (62,3 %) der 61 Patienten eine ossäre Symptomatik zum Zeitpunkt der Erstoperation. Dazu gehörten Symptome wie Knochenschmerzen, aber auch eine nachgewiesene Osteopenie bzw. Osteoporose mit pathologischen Frakturen.

Magen- und Darmbeschwerden waren bei einem (1,6 %) Patient erhebbar, während die restlichen 22 (36,1 %) der 61 Patienten zum Zeitpunkt der Primäroperation asymptomatisch waren (Tabelle 4).

Eine Operationsindikation bestand bei einem PTH 10-fach erhöht unter Therapie, Calcium  $> 2,8$  mmol/l oder einer entsprechenden Symptomatik (Knochenschmerzen, Pruritus, Weichteilverkalkungen, Osteopenie etc.).

Tabelle 4: Klinische Symptome bei Aufnahme der Primäroperation

Klinische Symptome	n	%
ossäre	38	62,3
Magen- und Darmbeschwerden	1	1,6
keine	22	36,1
Gesamt	61	100

#### 4.1.2 Labor bei Aufnahme

Aus dem Aufnahmelabor wurden das Parathormon, Calcium und Phosphat eruiert und eingebracht.

Bei allen 61 Patienten konnte das PTH präoperativ erfolgreich erfasst werden. Bei 20 Patienten lag der PTH Wert unter 500 ng/l, bei 25 Patienten zwischen 500 – 1000 ng/l und bei den übrigen Patienten lag er bei 1000 und 3000 ng/l. Ein geringer Anteil der Patienten hatte auch einen PTH Wert bei ca. 6000 ng/l. Der Mittelwert des PTH lag bei  $893,63 \pm \text{SD ng/l}$ , der Median bei 678,00 ng/l (Normbereich PTH 15-65 ng/l).

Das präoperative Calcium konnte ebenfalls bei allen 61 Patienten ermittelt werden. Hier lag der Mittelwert bei  $2,61 \pm \text{SD mmol/l}$ , der Median bei 2,65 mmol/l (Normbereich Calcium 2,02 -2,60 mmol/l). Der präoperative Wert für Phosphat konnte bei 13 Patienten erhoben werden (Normbereich Phosphat 0,84-1,45 mmol/l). In der Abbildung 12 wird das präoperative PTH dargestellt und in der Tabelle 5 sind alle präoperativen Laborparameter aufgelistet.

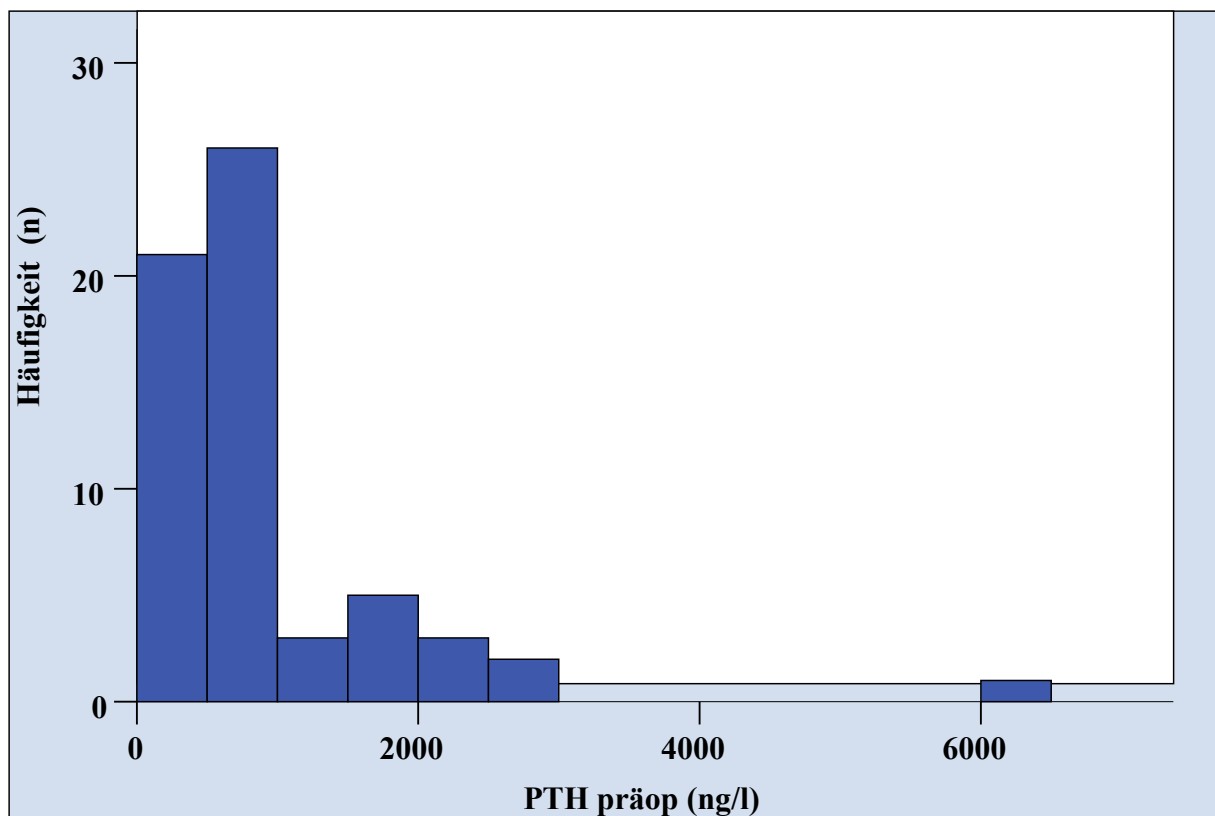


Abbildung 12: PTH präoperativ

**Tabelle 5: Laborparameter präoperativ**

		<b>PTH präop (ng/l)</b>	<b>Ca präop (mmol/l)</b>	<b>PO4 präop (mmol/l)</b>
n		61	61	13
Mittelwert±SD		894±913	2,61±0,33	1,53±0,71
Standardfehler des Mittelwertes		116,9	0,0425	0,2
Median		678	2,650	1,46
Minimum		96	2,0	0,6
Maximum		6087	4,4	3,47
Perzentile	25	350	2,4	1,05
	50	678	2,65	1,46
	75	962	2,77	1,82

## 4.2. Intraoperative Daten

### 4.2.1 Durchgeführte Eingriffe

Insgesamt wurden 45 der 61 Patienten, die in die Studie mit einbezogen werden konnten, primär an einem sekundären Hyperparathyroidismus operiert. 16 Patienten mussten aufgrund eines Rezidivs erneut operiert werden

Bei 41 Patienten wurde eine totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation und bei neun Patienten eine totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation durchgeführt. Bei elf Patienten erfolgte eine subtotale Parathyroidektomie (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Durchgeführter operativer Eingriff**

<b>Operativer Eingriff</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation	41	67,2
Totale Parathyroidektomie	9	14,8
subtotale Parathyroidektomie	11	18
Gesamt	61	100

## 4.3. Postoperative Daten

### 4.3.1 Parathormon und Calcium bei Entlassung

Der postoperative Laborwert für das Parathormon konnte bei allen 61 Patienten erfolgreich erfasst werden. Der durchschnittliche Wert lag bei  $112,16 \pm \text{SD}$  ng/l (1-998 ng/l), im Median 50,00 ng/l (Tabelle 7). In der Abbildung 13 sind die Werte graphisch dargestellt. 13 (21,3%) Patienten waren postoperativ hypocalciämisch. Bei den übrigen Patienten lag eine Normocalziämie vor.

Tabelle 7: PTH postoperativ

		PTH (ng/l)
Mittelwert		112,16
Standardfehler des		26,338
Median		50,00
Standardabweichung		205,706
Minimum		1
Maximum		998
Perzentile	25	12,85
	50	50,00
	75	86,06

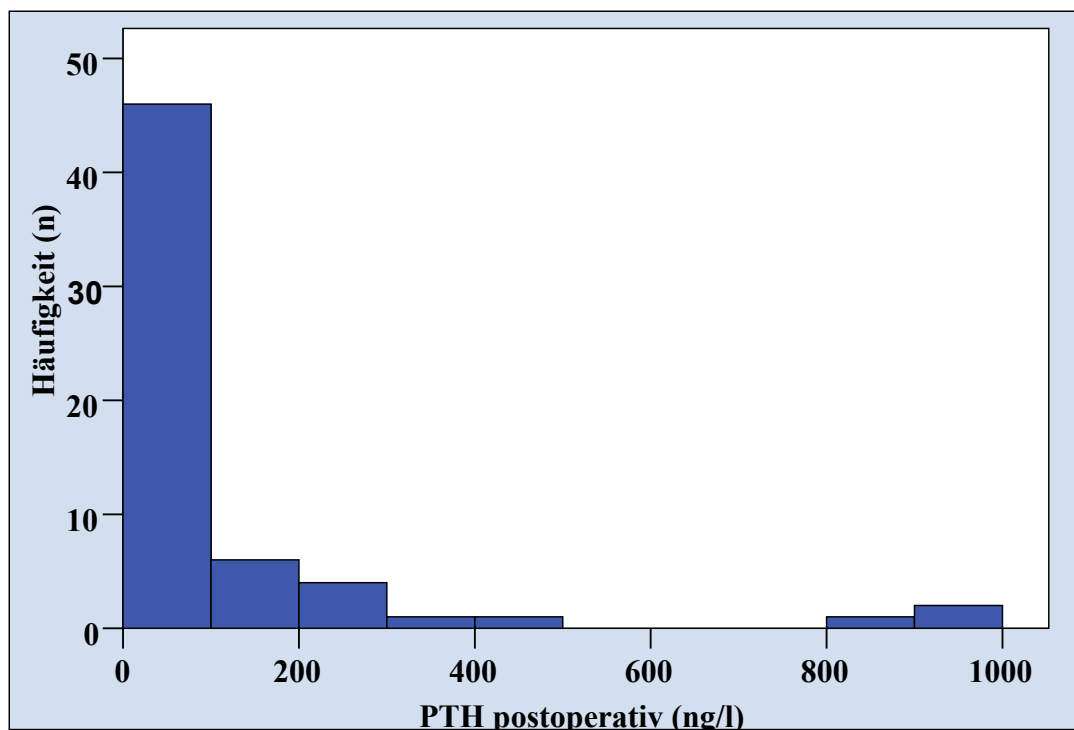


Abbildung 13: PTH postoperativ

#### **4.3.2 Postoperative Stimmlippenfunktion**

Eine Kontrolle der Stimmlippenfunktion durch einen HNO Spezialisten wurde bei allen Patienten (100 %) durchgeführt. Bei drei (5 %) Patienten bestand postoperativ eine passagere Minderbeweglichkeit der Stimmlippen. Ein Patient (1 %) hatte postoperativ eine permanente Läsion.

#### **4.3.3 Postoperative Komplikationen**

Nach der Primäroperation waren 13 Patienten (21,3%) hypocalciämisch und mussten medikamentös behandelt werden. Davon mussten drei Patienten, primär durch eine totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation behandelt und bei therapieresistenter medikamentöser Therapie noch im selbigen stationären Aufenthalt mit einer Reimplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm operativ versorgt werden.

Bei einem Patienten trat postoperativ stationär eine Nachblutung auf und bei einem weiteren entwickelte sich postoperativ stationär ein infiziertes Hämatom, welches durch Entlastung des Hämatoms im Wundbereich erfolgreich behandelt werden konnte. Keiner der Patienten war transfusionspflichtig.

Ein Patient entwickelte postoperativ eine Lungenembolie und ein weiterer bei entsprechenden kardialen Vorerkrankungen einen Myokardinfarkt. Die übrigen 48 Patienten blieben unauffällig.

### **4.4. Verlaufskontrollen**

Eine erste vollständige Nachsorge konnte bei 61 der 64 Patienten durchgeführt werden. Eine weitere zweite Verlaufskontrolle (VK) war bei 41 Patienten und eine dritte bei sechs Patienten möglich. Es erfolgte nur eine deskriptive Darstellung der dritten Verlaufskontrolle, eine statistische Auswertung ergab keine eindeutige Aussagekraft. Zum Zeitraum der ersten Verlaufskontrolle waren bereits 5 Patienten verstorben, davon drei Patienten mit einem Rezidiv. Bereits zur zweiten Verlaufskontrolle waren es elf Patienten. Nur einer der verstorbenen hatte ein symptomatisches Rezidiv vor dem Zeitpunkt des Todes. Drei der elf Patienten hatten nach der Primäroperation eine Persistenz der Symptomatik.

#### **4.4.1 1. Verlaufskontrolle**

Zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle (April 2004 - April 2005) konnten insgesamt 61 von 64 Patienten (95%) vollständig nachgesorgt werden. Nachbeobachtungszeit im Median 31 Monate, Mittelwert 35,6 Monate und die Standardabweichung beträgt 23,97 Monate. Drei Patienten mit einer primären totalen Parathyroidektomie und synchroner Autotransplantation, konnten aufgrund fehlender ärztlicher Betreuung oder mangelnder Bestimmung des PTHs nicht in die Verlaufskontrolle einbezogen werden. Somit wurden insgesamt 61 von 64 Patienten in die Studie mit einbezogen.



Zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle (VK) waren bereits fünf Patienten verstorben, davon drei der 16 Rezidivpatienten. Zwei Patienten erhielten im Verlauf ein Nierentransplantat, davon ein Rezidivpatient mit einer primären subtotalen Parathyroidektomie.

Von allen 61 Patienten konnten zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle Daten erworben werden. Insgesamt war bei 56 % der Patienten das PTH erhöht, 25 % hatten ein PTH im Normbereich und 19 % hatten ein erniedrigtes PTH. Das Calcium befand sich bei 56 % im Normbereich, bei 31 % war es erniedrigt und nur bei 13 % der Patienten war es erhöht. 44 % der 61 Patienten hatten ein erhöhtes Phosphat, bei 37 % lag der Phosphatspiegel im Normbereich und bei 19 % der Patienten war er erniedrigt (Tabelle 8 und 9). Zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle gaben 35 der 61 nachgesorgten Patienten an keine Symptome mehr zu haben, 26 Patienten berichteten weiterhin über Knochenbeschwerden.

**Tabelle 8: Laborparameter zum Zeitpunkt des 1. VK**

	Erhöht	Normal	Erniedrigt
<b>PTH</b>	56%	25%	19%
<b>Calcium</b>	13%	56%	31%
<b>Phosphat</b>	44%	37%	19%

**Tabelle 9: Übersicht Laborparameter zum Zeitpunkt des 1. VK**

	PTH (ng/l)	Ca (mmol/l)	PO4 (mmol/l)
N	61	61	59
Mittelwert ± SD	187,18±312,22	2,23±0,46	1,65±0,68
Standardfehler des Mittelwertes	39,98	0,06	0,09
Median	70,50	2,24	1,53
Minimum	1	1,1	0,2
Maximum	1962	4,3	3,53
Perzentile			
25	18,91	2,05	1,18
50	70,5	2,24	1,53
75	261	2,42	2,08

#### 4.4.2 2. Verlaufskontrolle

Zum Zeitpunkt der zweiten Verlaufskontrolle (April 2005 – Dezember 2007) konnten insgesamt 41 der 64 (64 %) Patienten nachgesorgt werden. Elf der 64 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits

verstorben. Aufgrund mangelnder Datenlage konnten elf Patienten nicht vollständig nachgesorgt werden und wurden nicht in die zweite Verlaufskontrolle mit einbezogen. Eine Patientin war verzogen und auch hier konnten keine Daten ermittelt werden. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 57 Monate, im Mittelwert 62 Monate (Standardabweichung 25 Monate).

Die Tabellen 10 und 11 geben die ausgewerteten Laborparameter der zweiten Verlaufskontrolle wieder. 61 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der zweiten Verlaufskontrolle ein erhöhtes Parathormon. Bei 59 % der Patienten war ebenfalls das Phosphat erhöht.

Zum Zeitpunkt der zweiten Verlaufskontrolle gaben insgesamt 22 Patienten bei den durchgeführten Kontrolluntersuchungen Knochensymptome an.

**Tabelle 10: Laborparameter zum Zeitpunkt des 2. VK**

	<b>Erhöht</b>	<b>Normal</b>	<b>Erniedrigt</b>
<b>PTH</b>	61 %	32 %	7 %
<b>Calcium</b>	3 %	56 %	9 %
<b>Phosphat</b>	59 %	39 %	2 %

**Tabelle 11: Laborparameter zum Zeitpunkt des 2. VK**

	<b>PTH (ng/l)</b>	<b>Ca (mmol/l)</b>	<b>PO4 (mmol/l)</b>
N	41	40	39
Mittelwert ± SD	262,37±395,64	8,9±43,13	1,68±0,58
Standardfehler des Mittelwertes	61,78	6,8	0,09
Median	96,26	2,23	1,58
Minimum	3	1,09	0,72
Maximum	1691	275	2,89
Perzentile			
25	28,11	2,1	1,27
50	96,26	2,23	1,58
75	276,75	2,40	2,08

#### 4.4.3 3. Verlaufskontrolle

Die dritte Verlaufskontrolle fand im Zeitraum vom Januar 2009 bis Mai 2009 statt. Während dieser Nachsorge konnten noch einmal sechs Patienten erfasst werden, die in unserer klinikinternen nephrologischen Abteilung regelmäßig betreut werden.

Jedoch gehörte keiner der sechs Patienten zu dem Kollektiv der Rezidivpatienten. Bei zwei der sechs Patienten konnte kein Phosphat in den Ambulanzakten eruiert werden. In Tabelle 12 sind die Labordaten der sechs Patienten dargestellt. Nur bei einem Patient war das PTH zum Zeitpunkt der dritten Nachkontrolle erhöht (1007 ng/l). Die dritte Verlaufskontrolle kann jedoch nicht in die statistische Auswertung mit eingebracht werden, da die Aussagekraft nicht ausreichend war.

**Tabelle 12: Laborparameter zum Zeitpunkt der 3. VK**

	<b>Erhöht</b>	<b>Normal</b>	<b>Erniedrigt</b>
<b>PTH</b>	16,6 %	83,3 %	0 %
<b>Calcium</b>	0 %	50 %	50 %
<b>Phosphat</b>	50 % *	50 % *	0 % *

\*Phosphat von 4 Patienten

#### 4.5. Rezidiv und Persistenz

Von den 61 Patienten hatten 16 Patienten ein Rezidiv, davon 50 % mit einem laborchemischen Rezidiv  $\text{PTH} > 65 \text{ ng/l}$  und 50% ein symptomatisches Rezidiv. Sieben dieser Patienten wurden primär mit einer subtotalen Parathyroidektomie und neun durch eine totale Parathyroidektomie mit synchroner Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe behandelt.

Wie bereits erwähnt, 45 der 61 Patienten wurden primär operiert, die restlichen 16 Patienten unterzogen sich einer erneuten Operation aufgrund eines Rezidiv oder Persistenz der Symptomatik. 62,5 % (n=10) der 16 Patienten wurden primär in einer externen Klinik behandelt; 37,5 % (n=6) wurden bei uns vor operiert.

Bei Patienten die bei uns primär operiert wurden, lag postoperativ keine Persistenz vor. Eine Persistenz konnte bei den Patienten die auswärts voroperiert wurden eruiert werden.

Sechs der Rezidivpatienten konnten erfolgreich durch eine einzige weitere Operation behandelt werden. Bei den restlichen zehn Patienten, ex domo voroperiert, konnte keine Besserung durch eine erneute Operation erzielt werden. Diese mussten sich aufgrund einer Persistenz vereinzelt mehrfach operieren lassen.

Drei der zehn Patienten hatten primär eine subtotale Parathyroidektomie und sieben eine totale Parathyroidektomie mit synchroner Autotransplantation.

Zwei der mehrfach operierten Patienten (n=10) erlitten während einer Reoperation eine Läsion des N. laryngeus recurrens. Eine Läsion war permanent.

Alle 16 Rezidivpatienten waren zum Zeitpunkt der Primäroperation dialysepflichtig. Zwei von diesen bekamen zum späteren Zeitpunkt ein Nierentransplantat.

In der Tabelle 13 sind noch einmal die Orte der Rezidive tabellarisch dargestellt. Von den insgesamt 16 Rezidivpatienten hatten elf eine histologisch nachgewiesene Hyperplasie des autotransplantierten Nebenschilddrüsengewebes am Unterarm welches zum Rezidiv führte. Bei den restlichen fünf Patienten führte verbliebenes Gewebe zervikal zu einem Rezidiv.

**Tabelle 13: Orte der Rezidive**

<b>Rezidive</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Gültige %</b>
Autotransplantat Unterarm	11	18,0	68,8
zervikal	5	8,2	31,3
Keine	45	73,8	-
<b>Gesamt</b>	61	100	100

#### **4.5.1 Zervikale Reoperationen**

Die Tabellen 14, 15 und 16 geben einen Überblick über die zervikalen Rezidivoperationen, sowie den erneut durchgeführten Eingriffen zur Entfernung von hyperplasierten, autotransplantierten Nebenschilddrüsengewebe am Unterarm.

Insgesamt wurden in unserem Patientenkollektiv 23 Reoperationen durchgeführt. Davon erfolgten neun Rezidiveingriffe bei den bereits erwähnten Patienten die primär mit einer subtotalen Parathyroidektomie behandelt wurden und weitere 14 Rezidiveingriffe bei neun Patienten mit einer totalen Parathyroidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm als primärer Eingriff.

Bei elf Patienten musste nur einmalig erneut operiert werden, jedoch bei drei weiteren Patienten zweimalig und zwei Patienten dreimalig. Davon konnten nur sechs Patienten erfolgreich durch eine Reoperation behandelt werden. Bei den restlichen zehn Patienten kam es im Verlauf zu keiner laborchemischen Absenkung des PTH in den Normbereich.

Das Calcium blieb bei acht Patienten nach der letzten Rezidivoperation konstant im Normbereich, die restlichen acht Patienten entwickelten eine laborchemische und symptomatische Hypocalciämie. Die Hypocalciämie konnte bei vier Patienten erfolgreich medikamentös behandelt und lediglich eine Patienten bekam eine Reimplantation von kryokonservierten Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm.

In der Tabelle 14 sind die Anzahl der erneuten zervikalen Operationen, sowie der am Unterarm bei hyperplasierten Nebenschilddrüsengewebe und Anzahl der Reimplantationen bei bestehender Hypocalciämie dargestellt. Insgesamt gab es neun Rezidivoperationen am Hals. Bei sechs Patienten wurde nur zervikal erneut operiert. zwei der neun Patienten mussten aufgrund eines Rezidivs zervikal,

aber auch aufgrund von hyperplasierten EPK (Epithelkörperchen) Gewebes am Unterarm operiert werden. 13 der 16 Rezidivpatienten hatten nur einen Reeingriff am Unterarm. Unter den Rezidivpatienten mit einem erneuten zervikalen Eingriff, musste ein Patient im Verlauf aufgrund von einer nicht medikamentös fñhrbaren Hypocalciämie ein Transplantat am Unterarm erhalten.

Insgesamt konnten zehn weitere EPK's bei den sieben Rezidivpatienten mit einer primären subtotalen Parathyroidektomie entfernt werden. Bei vier Patienten wurde eine weitere, bei drei Patienten zwei weitere EPK's gefunden (Tabelle 15).

64 EPK's konnten zusammengefasst bei den 16 Rezidivpatienten, Primär –und Rezidivoperation, entfernt werden. Die Mehrzahl, 14 Patienten, hatten vier EPK's. Bei einer Rezidivpatientin wurde als Ursache des Rezidivs eine ektope Nebenschilddrüse gefunden (Tabelle 16).

**Tabelle 14: Übersicht der zervikalen Reoperationen und am Unterarm, sowie Reimplantation bei Hypocalciämie**

Reoperationen im Bereich des Halses	Exstirpation des Auto-Transplantates	Reimplantation	Total	Patienten
6	-		6	5
2	1		3	1
	13		13	9
1		1	2	1
Total 9	14	1	24	16

**Tabelle 15: Anzahl entfernter zervikaler NSD - Rezidivoperation**

Patienten	EPK
0	0
4	1
3	2
Total 7	10

**Tabelle 16: Gesamtanzahl der entfernten EPKs im Bereich des Halses bei den 16. Rezidivpatienten, angegeben sind Primär- und Rezidivoperationen**

Patienten	EPK
0	1
0	2
1	3
14	4
1	5 *
Total 16	64

\* Patientin hatte eine ektopes EPK im Bereich des Aortenbogens

## 4.6. Nierentransplantation

Zum Zeitpunkt der Primäroperation haben 11 Patienten ein funktionstüchtiges Nierentransplantat. Im Verlauf erhielten postoperativ zwei weitere Patienten ein Nierentransplantat. Die restlichen 48 Patienten waren Dialysepatienten (Tabelle 17).

**Tabelle 17: Zeitpunkt der Nierentransplantation**

	(n)	(%)	Gültige (%)
Vor Parathyroidektomie	11	18	84,6
Nach Parathyroidektomie	2	3,3	15,4
Gesamt	13	21,3	100
Fehlend	48	78,7	
Gesamt	61	100	

## 4.7. Laborchemischer Verlauf des PTH und Calcium

In den folgenden Tabellen und Abbildungen wird der Verlauf des PTH und Calcium präoperativ, postoperativ und zum Zeitpunkt der 1. VK, 2. VK, sowie der 3. VK dargestellt. Eine statistische Darstellung des Phosphates ist aufgrund mangelnder Werte nicht möglich gewesen. Die graphischen Darstellungen erfolgten mit Hilfe von Boxplots.

### PTH

Die Tabelle 18 gibt die laborchemischen Werte des Parathormon im Verlauf wieder (präoperativ, postoperativ, 1. VK, 2. VK)

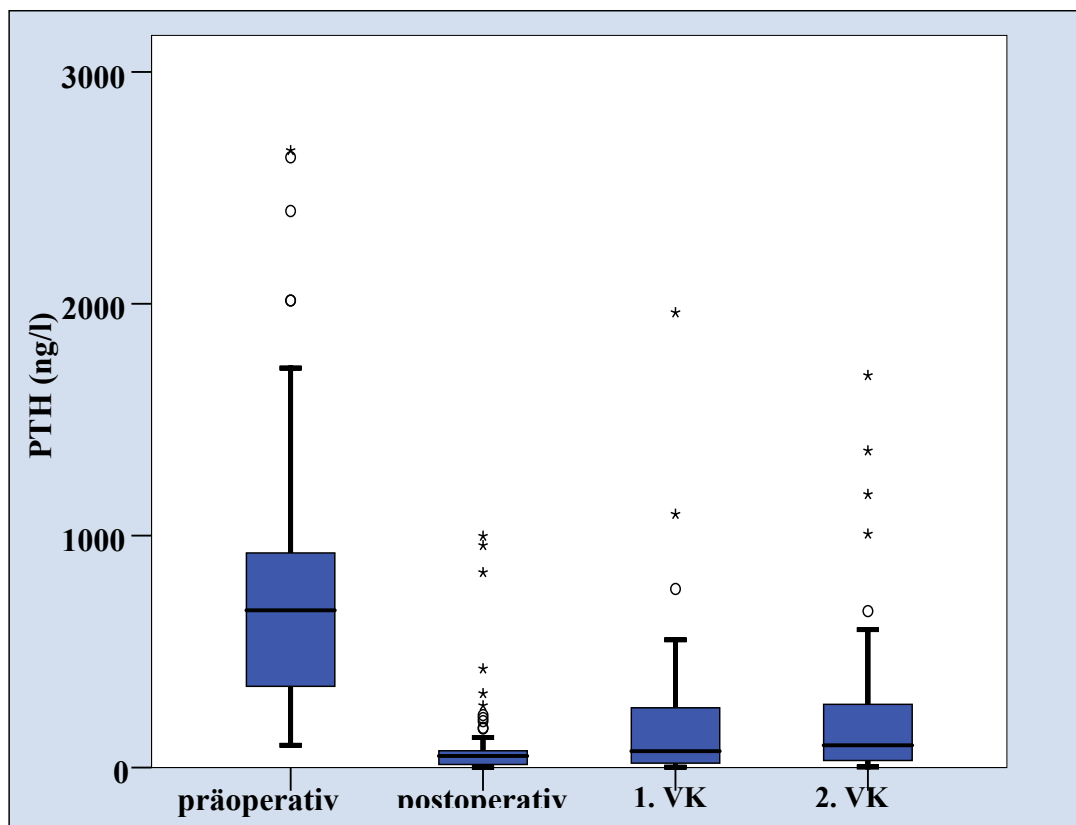
Der durchschnittliche laborchemische PTH Wert präoperativ betrug im Median 678,00 ng/l. Postoperativ ergab bei 50 % der Patienten das bestimmte PTH einen Wert um die 50 mg/l. Im Verlauf war die Tendenz ansteigend, bei der 1. VK 70,50 ng/l, 2. VK 96,26 ng/l. Zu beachten war jedoch dass zum Zeitpunkt der 2. VK und 3. VK nicht mehr alle 61 Patienten in das nachgesorgte Patientenkollektiv mit einbezogen werden konnten. Graphisch konnte der laborchemische Verlauf des Parathormones noch einmal mittels Box Plots dargestellt werden (Abbildung 14).

In den Boxen ist jeweils der Median sowie die 25.-75.Perzentile aufgetragen. Die T Balken entsprechen dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer und Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen  $1\frac{1}{2}$  -3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden und als Kreuze aufgetragen wurden.

Zur Überprüfung der Signifikanz fanden der Friedman und Wilcoxon Test Verwendung (Tabelle 19-20).

**Tabelle 18: PTH im Verlauf, präoperativ, postoperativ und beim 1. , 2. sowie 3. VK**

	PTH (ng/l)				
	präoperativ	postoperativ	1. VK	2. VK	3. VK
N	61	61	61	41	6
Mittelwert±SD	893,63 ±913,26	112,16 ±205,70	187,18 ±312,23	262,37 ±395,64	193,23 ±398,80
Standardfehler des Mittelwertes	116,93	26,33	39,97	61,79	162,81
Median	678	50	70,50	96,26	35,85
Minimum	96	1	1	3	17
Maximum	6087	998	1962	1691	1007
Perzentile					
25	350	12,85	18,91	28,11	19,25
50	678	50	70,50	96,26	35,85
75	962	86,06	261	276,75	284,52



**Abbildung 14: PTH im Verlauf, präoperativ, postoperativ, 1. VK, 2. VK**

**Tabelle 19: Friedman Test, Vergleich präoperativ, postoperativ, 1. VK, 2. VK**

N	41
Asymptotische Signifikanz	0,0

**Tabelle 20: Wilcoxon Test, PTH präoperativ, postoperativ, 1. VK, 2. VK**

	PTH postoperativ - PTH präop (ng/l)	PTH beim 1. VK (ng/l) - PTH präop (ng/l)	PTH beim 2. VK (ng/l) - PTH präop (ng/l)
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,0	0,0	0,0

## Calcium

In Tabelle 21 ist der laborchemische Verlauf des Calciums präoperativ, sowie zum Zeitpunkt des 1. VK, 2. VK und 3. VK dargestellt. Der durchschnittliche Mittelwert lag bei 2,65 mmol/l präoperativ (Normbereich 2,02-2,60 mmol/l). Postoperativ bzw. zum Zeitpunkt der 1. VK lag der Calcium Wert bereits im Median bei 2,2 mmol/l. Alle weiteren Werte sowie der maximal und minimalen Werte können aus der Tabelle entnommen werden. Auch für das Calcium fand eine weitere graphische Darstellung der einzelnen Werte mittels Box Plots statt (Abbildung 15). Die Signifikanz wurde ebenfalls mittels Friedman Test und Wilcoxon Test überprüft (Tabelle 22-23).

**Tabelle 21. Verlauf des Calcium präoperativ, 1. VK, 2. VK, 3. VK**

		Calcium(mmol/l)			
		präoperativ	1. VK	2. VK	3. VK
N		61	61	40	6
Mittelwert±SD		2,61±SD 0,33	2,23±SD0,46	2,19±SD 0,32	2,19±SD 0,27
Standardfehler des Mittelwertes		0,04	0,06	0,05	0,11
Median		2,65	2,24	2,23	2,17
Minimum		2,0	1,1	1,09	1,82
Maximum		4,4	4,3	2,75	2,58
Perzentile	25	2,4	2,05	2,09	1,96
	50	2,65	2,24	2,24	2,17
	75	2,77	2,42	2,41	2,42



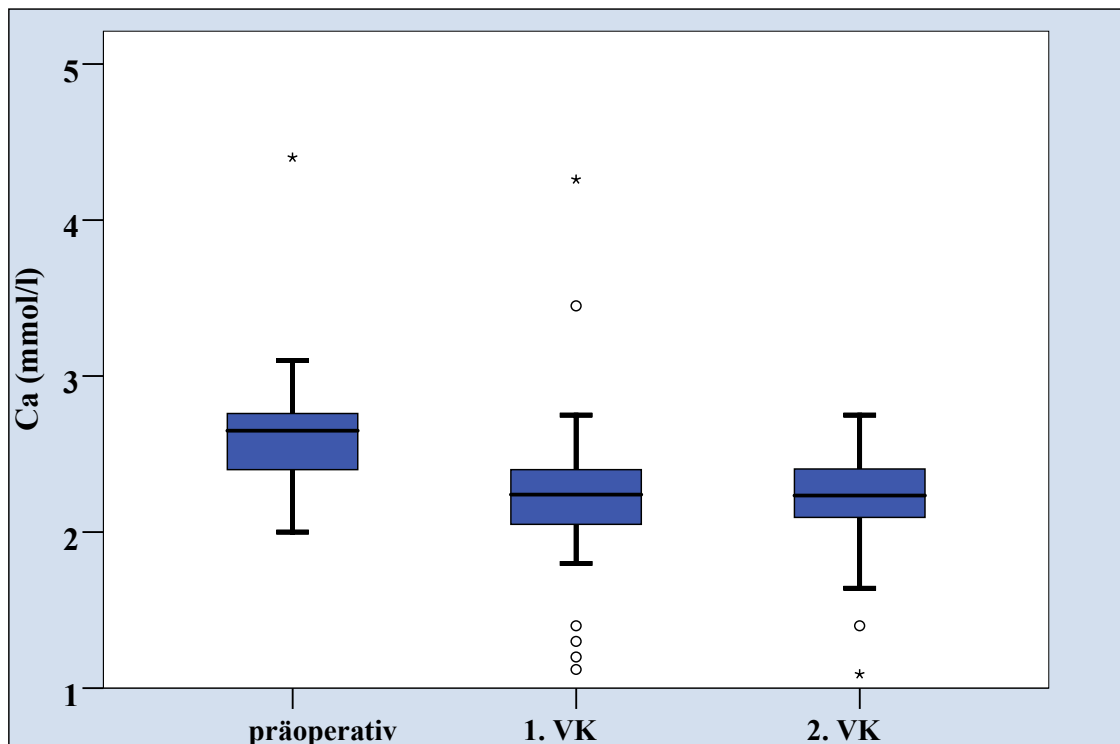


Abbildung 15: Calcium (mmol/l) präoperativ, 1. VK, 2. VK

Tabelle 22: Friedman Test Calcium

N	40
Asymptotische Signifikanz	0,0

Tabelle 23: Wilcoxon Test, Calcium präoperativ, 1. VK, 2. VK

	Ca beim 1. VK (mmol/l) - Ca präop (mmol/l)	Ca beim 2. VK (mmol/l) - Ca präop (mmol/l)
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,0	0,0

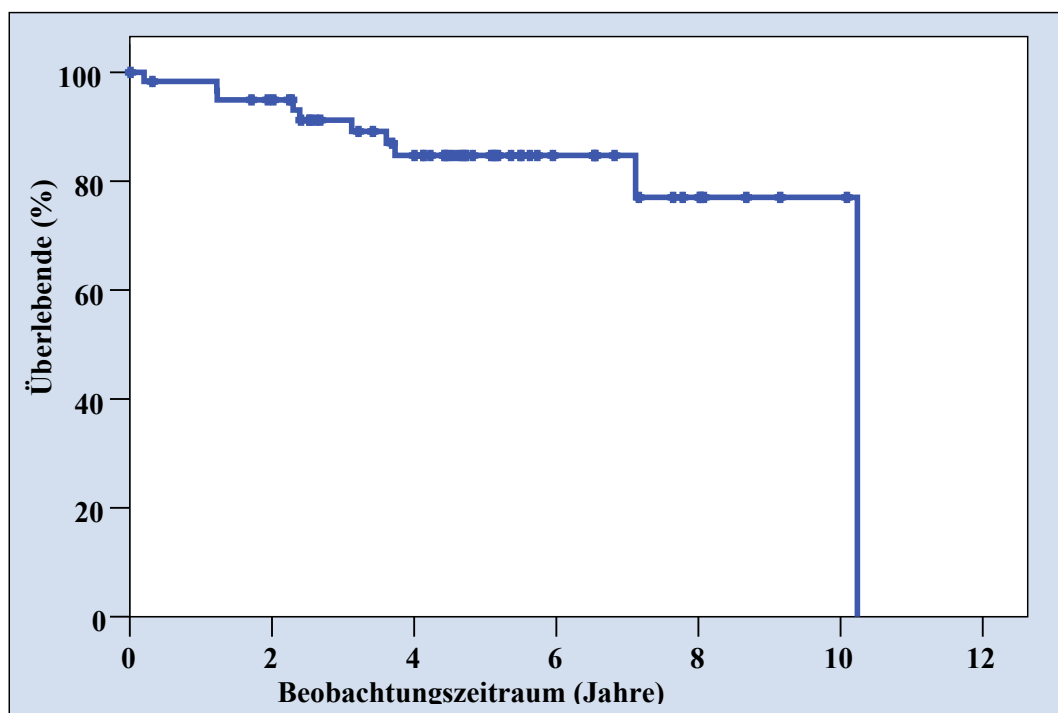
## 4.8. Kaplan Meier Analysen

Die Überlebensstatistiken in dieser Studie wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Dabei wurden kontinuierliche Daten durch den Median kategorisiert, so dass ein Vergleich der Mortalität in den beiden Gruppen erfolgen konnte. Als Testverfahren zum Vergleich der Sterberaten wurde der Log Rank verwendet. Kaplan Meier Analysen stellen Überlebensraten da. Überlebensraten geben an, bei wie vielen Patienten bis zu einem bestimmten Zeitpunkt noch kein Ereignis bzw. ein Ereignis eingetreten ist. Hier wurde das Kaplan-Meier Verfahren zur Analyse der Gesamtmortalität,

Rezidiv und Verlauf des PTH angewandt. Zusätzlich zum Log Rank Test wurde das Konfidenzintervall bestimmt. Das Konfidenzintervall lässt Rückschlüsse auf eine statistische Signifikanz zu. Er ist der Unsicherheitsbereich für die Schätzung eines unbekannten Parameters. Ein 95 % Konfidenzintervall enthält den gesuchten Parameter mit einer 95 % Wahrscheinlichkeit. Mit dem Konfidenzintervall können Informationen, im Gegensatz zum p-Wert des Log Rank Testes, in der Skala der Variabel geliefert werden. Die Abbildung 16 gibt die Gesamtmortalität in Abhängigkeit von dem Beobachtungszeitraum an. Dazu sind die Mittelwerte für die Überlebenszeit in der Tabelle 24 angegeben.

**Tabelle 24: Mittelwerte der Überlebenszeit ( 95 % Konfidenzintervall)**

Mittelwert			
Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
8,79	0,47	7,88	9,71



**Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse Gesamtmortalität (95 % Konfidenzintervall)**

### PTH (Cut-Off: Median)

Eine Überlebensanalyse wurde ebenfalls für die laborchemischen Werte des präoperativen Parathormon durchgeführt. Hierzu wurden zum einen mittels des 95 % Konfidenzintervall Mittelwerte bestimmt (Tabelle 25), aber auch der Log Rank Test wurde hier angewendet. Dieser zeigte eine Signifikanz von 0,26 und war somit nicht aussagekräftig (Tabelle 26).

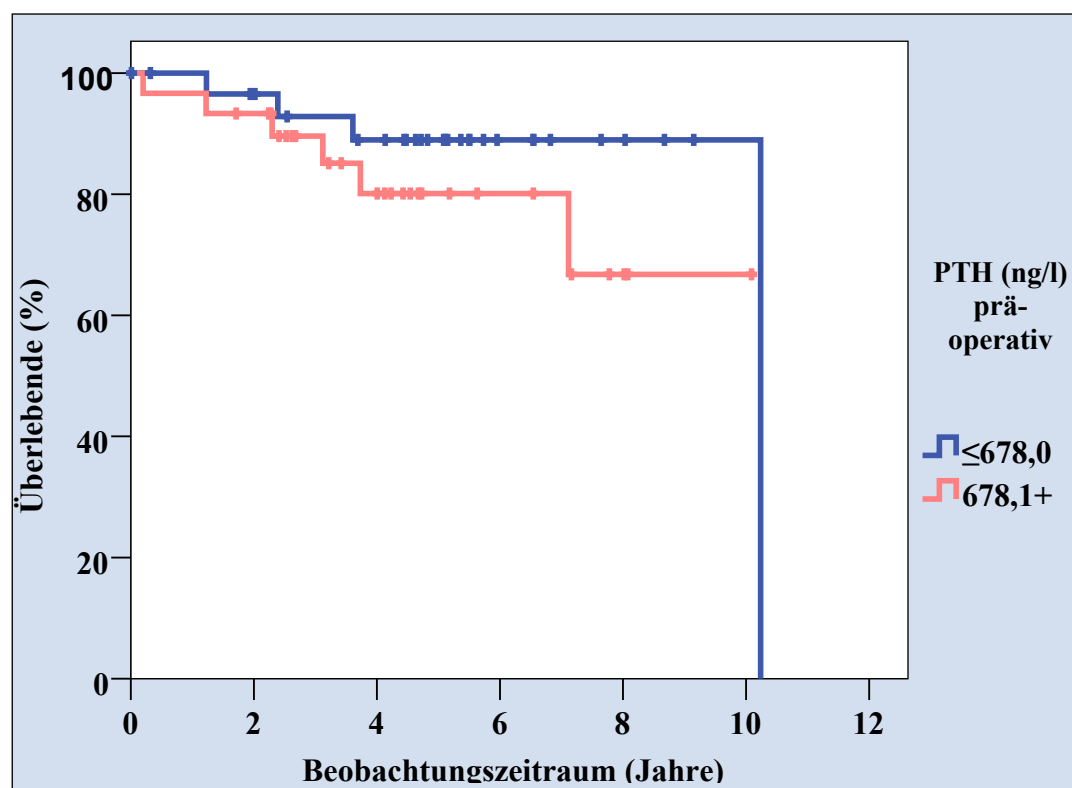
Die Mittelwerte für das präoperative Parathormon wurden in zwei Gruppen eingeteilt: PTH präoperativ (ng/l)  $\leq 678,0$ ; PTH präop (ng/l)  $> 678,1$ . Die durchgeführte Kaplan Meier Kurve ist in der Abbildung 17 dargestellt.

**Tabelle 25: Mittelwerte präoperatives PTH (95 % Konfidenzintervall)**

PTH präop (ng/l)	Mittelwert			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
$\leq 678,0$	9,38	0,54	8,31	10,44
$678,1+$	8,15	0,69	6,79	9,49
Gesamt	8,79	0,47	7,87	9,71

**Tabelle 26: Log Rank präoperatives PTH**

	Sig.
Log Rank	0,26



**Abbildung 17: PTH (Cut-Off: Median)**

### Rezidiv (Cut-off: Median)

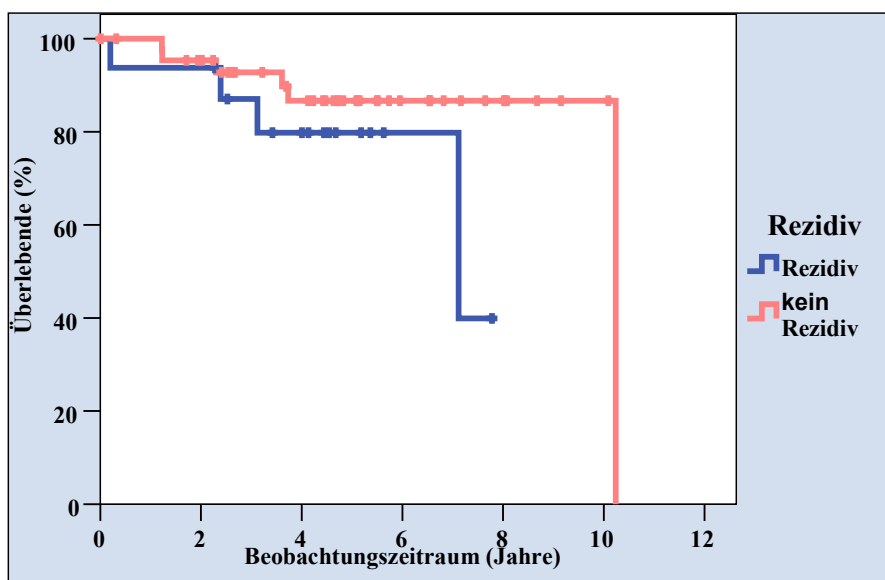
Auch anhand der Rezidive wurde eine Überlebensanalyse mittels Kaplan Meier durchgeführt. Hier zeigt die Abbildung 18 die grafische Darstellung der Kaplan-Meier Analyse und die Tabelle 27 die zugehörigen Mittelwerte des 95 % Konfidenzintervall. Auch hier liegt keine Signifikanz vor (Tabelle 28).

**Tabelle 27: Mittelwerte Rezidiv (95 % Konfidenzintervall)**

Rezidiv	Mittelwert			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Rezidiv	6,34	0,61	5,14	7,54
kein Rezidiv	9,21	0,47	8,29	10,13
Gesamt	8,79	0,46	7,87	9,71

**Tabelle 28: Log Rank Rezidiv**

	Sig.
Log Rank	0,19



**Abbildung 18: Rezidiv, Mittelwerte für die Überlebenszeit**

## 5. Diskussion

Der sekundäre Hyperparathyroidismus (sHPT) stellt eine ernsthafte Komplikation der chronischen Nierenerkrankung dar und beeinflusst wesentlich die Mortalität und Lebensqualität der Patienten <sup>94</sup>.

Die Prävalenz für das Auftreten eines sHPT liegt bei 67 % <sup>41</sup>. Bei Patienten mit einer erfolgreichen Nierentransplantation wird ein sekundärer Hyperparathyroidismus mit einer Inzidenz von 6-7 % angegeben <sup>26</sup>.

Aber durch die verbesserte Überwachung und Therapie der Patienten ist die Bedeutung des sHPT zu Beginn der Hämodialyse in den ersten Jahren nach Auftreten der terminalen Niereninsuffizienz gering. Die Nebenschilddrüsen zeigen zunächst und im weiteren Verlauf kaum Veränderungen. Jedoch mit der Dauer der Hämodialyse steigt die Notwendigkeit einer Parathyroidektomie an. Laut frühen Erhebungen der EDTA (European Dialysis and Transplant Association) stieg die Operationsfrequenz mit der Dauer der Dialyse von 18 Patienten pro 100 Erkrankte nach fünf Jahren auf über 38 nach zehn Jahren. Nach 13-jähriger Dialysebehandlung wurden in manchen Zentren bereits die Hälfte aller Patienten operiert <sup>36, 57</sup>.

Die optimale chirurgische Therapie des sekundären Hyperparathyroidismus wird jedoch immer wieder kontrovers in der Literatur diskutiert. Etabliert haben sich die subtotale Parathyroidektomie sowie die totale Parathyroidektomie mit oder ohne simultaner Autotransplantation als Methode der Wahl <sup>101</sup>. Jedes Verfahren weist Vor – und Nachteile auf. Gemeinsam ist allen Verfahren, dass im Falle einer Reoperation aufgrund eines Rezidiv oder Persistenz die Operation erschwert ist und es gehäuft zu Komplikationen kommen kann, zum Beispiel zu Verletzung des Nervus laryngeus recurrens.

Im Folgenden soll anhand Vergleichsstudien diskutiert werden, inwieweit sich die drei operativen Verfahren in ihren Ergebnissen, Rezidiv-, Persistenz- und Komplikationsraten unterscheiden und ob es vielleicht doch nur eine optimale Therapie des sekundären Hyperparathyroidismus gibt.

### 5.1. Subtotale versus totale Parathyroidektomie mit oder ohne Autotransplantation

Wie bereits erwähnt wurde, stehen drei operative Verfahren zur Behandlung des sekundären HPT zur Verfügung. Neben der subtotalen Parathyroidektomie gelang auch die totale Parathyroidektomie mit und ohne Autotransplantation zur Anwendung.

Wie auch bei vielen anderen Chirurgen bevorzugt, ist das Standardverfahren dieser Studie die totale Parathyroidektomie mit Reimplantation von Nebenschilddrüsenpartikeln in den Unterarm und Kryokonservierung von Nebenschilddrüsenengewebe <sup>97</sup>.

1968 wurde die erste Autotransplantation von Nebenschilddrüsenengewebe nach einer Parathyroidektomie beschrieben <sup>6</sup>. Danach gewann diese immer mehr an Bedeutung in der Nebenschilddrüsenchirurgie. Im Jahr 1975 erwähnen Wells et al. die totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation anhand ihrer Vorteile in der Literatur <sup>109</sup>. In ihrem Artikel beschreiben Wells et al., dass die Parathormonproduktion im Verlauf so ausreichend ist, dass bereits auf eine Substitution

von Calcium und Vitamin D bis sechs Monate postoperativ verzichtet werden konnte. Auch sei die Komplikationsrate bei einem erneuten Rezidiveingriff viel geringer und besser beherrschbar als bei der subtotalen Parathyroidektomie <sup>109</sup>. Bei der subtotalen Parathyroidektomie besteht jedoch der Vorteil, dass bei Belassen einer halben Nebenschilddrüse eine sofortige Funktion zu verzeichnen ist. Der Nachteil besteht jedoch darin, dass eine Rezidivoperation mit einer entsprechend erhöhten Morbidität verbunden ist <sup>109</sup>.

Die totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm wird jedoch in vielen Studien immer wieder mit einer unvermeidlich höheren Rezidivrate beschrieben <sup>104, 112</sup>. Es stellt sich daher die Frage, ob künftig nicht die totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation das Verfahren der Wahl sein sollte. Auch Hampl et al. empfehlen dieses Verfahren bei Dialysepatienten die keine geeigneten Kandidaten für eine Nierentransplantation sind. Die Substitution von Calcium und Vitamin D Metaboliten reiche zur Prävention einer ossären Symptomatik aus <sup>44, 84</sup>. Die KIDOQI Leitlinien sehen die totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation ebenfalls als keine geeignete Therapie der Wahl bei diesen Patienten, da die regelmäßige Überwachung der Serum-Calciumwerte hier erschwert sein könnte <sup>1</sup>.

Bei Durchführung einer reinen totalen Parathyroidektomie wird jedoch die Möglichkeit zur metachronen Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe vorausgesetzt. Die Kryokonservierung wurde 1977 durch Wells eingeführt und zwischenzeitlich erheblich vereinfacht <sup>58</sup>. Dieses Verfahren setzt jedoch eine hohe Erfahrungsrate des Zentrums und des Operators voraus. Eine Nekroserate durch die Einfrier- und Auftauvorgänge werden mit bis zu 30 % angegeben. <sup>9</sup>.

### **5.1.1 Subtotale Parathyroidektomie**

Die subtotale Parathyroidektomie war das erste operative Verfahren der Wahl bei einem sekundären Hyperparathyroidismus. Erstmals wurde sie 1960 durch Stansbury et al. durchgeführt und beschrieben <sup>89</sup>. Schneider et al. betrachten die subtotale Parathyroidektomie in ihrer Studie kritisch. Im Falle eines Rezidivs sei diese mit einer höheren Morbidität verbunden. Der Vorteil sei hier jedoch, dass aufgrund des verbliebenden Nebenschilddrüsengewebes die Parathormonproduktion weiterhin möglich sei. Nachteilig sei aber, dass im Falle eines Rezidivs die erneute cervikale Reexploration aufgrund von Narbengewebe erschwert ist. Es besteht ein höheres Risiko für die Verletzung des Nervus laryngeus recurrens <sup>83</sup>.

### **5.1.2 Totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation**

Die komplette Parathyroidektomie wird von einigen Autoren als Methode der Wahl postuliert <sup>27, 80, 91</sup>. Jedoch besteht hier das Risiko, dass durch die komplette Eliminierung des PTHs der Knochenstoffwechsel erheblich beeinflusst wird und die Regulation des Phosphatstoffwechsels nicht mehr stattfinden kann. Als weiterer gravierender Faktor wird die Notwendigkeit einer lebenslangen Substitutionstherapie mit Calcium und Calcitriol beschrieben <sup>45, 57</sup>.

In dieser Studie wurde aufgrund des bekannten Risikos eines lebenslangen Hypoparathyroidismus die totale Parathyroidektomie nur bei Patienten ohne Möglichkeit auf eine Nierentransplantation favorisiert.

Trotzdem wird die totale Parathyroidektomie von einigen Autoren zum Teil als operative Methode der Wahl bevorzugt. Stracke et al. erzielten in ihrer Studie, auch wenn das Patientenkollektiv nur aus 20 Patienten bestand, gute postoperative Ergebnisse bezüglich der renalen Osteodystrophie. Keiner der Patienten zeigte postoperativ noch Anzeichen dieser. Schlussfolgerung der Autoren war, dass ektopes Nebenschilddrüsengewebe die Aufgabe der Parathormonproduktion übernehmen würde <sup>91</sup>.

Auch de Francisco et al. führten die totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation bei Patienten die keine geeigneten Kandidaten für eine Nierentransplantation durch. Sie begründeten ihr Vorgehen darin, dass auch bei einer totalen Parathyroidektomie ohne Autotransplantation noch ausreichend Nebenschilddrüsengewebe in situ belassen wird, welches die Parathormonproduktion übernehmen könnte. Natürlich besteht auch hier die Gefahr einer Rezidiventstehung. Nur einer ihrer Patienten entwickelte eine Hyperplasie und Progression. Auch Hampl et al. sowie Saunders et al. sind Befürworter der totalen Parathyroidektomie. Diese würde auch ihrer Meinung eine gute Therapie bei Patienten ohne Aussicht auf mögliche Nierentransplantation darstellen <sup>27, 44</sup>. Laut Saunders et al. besteht bei der totalen Parathyroidektomie ohne Autotransplantation ein geringeres Risiko zur Entstehung eines Rezidivs, da das Nebenschilddrüsengewebe vollständig entfernt wurde. Saunders et al. erzielten in ihrer Studie (n=54) mit der totalen Parathyroidektomie ohne Autotransplantation gute biochemische und klinische Ergebnisse. 41 Patienten waren abhängig von der Nierenersatztherapie und keine geeigneten Kandidaten für eine Nierentransplantation, fünf bekamen nach der Parathyroidektomie ein Nierentransplantat und sieben weitere hatten bereits ein funktionierendes Nierentransplantat. Wurden nicht alle Nebenschilddrüsenkörperchen auf Anhieb gefunden, wurde ebenfalls eine Thymektomie durchgeführt. Wenige Patienten hatten postoperativ eine Restsekretion von PTH. Bei einigen gab es keine PTH Sekretion mehr. Diese Patienten gehörten zu denen, die bereits ein funktionierendes Nierentransplantat besaßen. Somit kamen auch Saunders et al. zu einem ähnlichen Ergebnis wie de Francisco et al., dass die optimale chirurgische Therapie der Wahl abhängig sei davon, ob der Patient noch länger dialysepflichtig sei oder nicht <sup>27, 80</sup>.

### **5.1.3 Totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation**

Die totale Parathyroidektomie mit simultaner Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm und mit gleichzeitiger Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe ist das in diesem Kollektiv verwendete Verfahren der Wahl. In den aktuellen Studienlagen wird sie ebenfalls als meist ausgeübte chirurgische Therapie des sekundären Hyperparathyroidismus beschrieben <sup>58</sup>.

Auch die Arbeitsgruppe von Tominaga et al. beschreiben die totale Parathyroidektomie mit simultaner Autotransplantation als Methode der Wahl, da im Falle eines Rezidiv das hyperplasierte, hyperplastische Gewebe am Unterarm unter Lokalanästhesie entfernt werden kann <sup>19, 79, 84</sup>. Es muss jedoch erwähnt werden, dass sich ein Rezidiv nicht immer Bereich des Autotransplantates am

Unterarm befinden muss, sondern auch versprengtes bzw. verbliebenes Nebenschilddrüsengewebe, z.B. ein ektopes Nebenschilddrüsenkörperchen, zu einem Rezidiv führen kann. Dieses führt wiederum zu einer erneuten zervikalen Exploration. In diesem Kollektiv waren es insgesamt 16 Rezidivpatienten (26 %). Von 61 Patienten wurden 41 (67 %) durch eine totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation behandelt. Von den 41 Patienten hatten neun (22 %) Patienten ein Rezidiv im Bereich des Autotransplantates. Sieben weitere Rezidivpatienten wurden initial durch eine subtotale Parathyroidektomie behandelt. In einer Studie von Rothmund et al. mussten 18 (10 %) von 184 Patienten aufgrund eines zervikalen Rezidiv behandelt werden und bei elf (6 %) Patienten musste eine Entfernung des Autotransplantates am Unterarm durchgeführt werden. Die Anzahl an durchgeführten Parathyroidektomien mit Autotransplantationen ist in der Studie von Rothmund et al. nicht eruierbar<sup>102</sup>.

Walgenbach et al. erwähnen drei (3 %) von 100 Patienten die in ihrer Studie aufgrund von hyperplastischen, hyperplasierten Nebenschilddrüsengewebe am Unterarm erneut operiert werden mussten. In der Studie von Kinnaert et al. wurden 59 Patienten aufgrund eines renalen Hyperparathyroidismus operiert. Davon mussten 7 (12 %) aufgrund eines Implantatrezidiv erneut operiert werden<sup>56</sup>. Yumita et al. operierten 729 Patienten, davon hatten 155 Patienten eine totale Parathyroidektomie mit einer Autotransplantation. Von diesen entwickelten 21 (13 %) Patienten ein Rezidiv im Bereich des Autotransplantates<sup>112</sup>. Wenn man die Anzahl der Rezidive in diesem Kollektiv mit denen der Studien von Rothmund et al. und Walgenbach et al. vergleicht, kann diese als relativ hoch angesehen werden. Etwa vergleichbar ist die Rezidivrate aus der Studie von Kinnaert et al..

Auch Chou et al. bezeichneten die totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation als zu favorisierende Therapie. Bei einem Rezidiv im Bereich des Autotransplantates sei es laut dieser Arbeitsgruppe einfacher das hyperplasierte Gewebe zu beseitigen als bei einer zervikalen Reoperation<sup>19</sup>.

Neben Tominaga und Zou et al. erwähnen auch Gourgiotis et al. die totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation als Methode der Wahl, unter der Voraussetzung dass das gesamte Nebenschilddrüsengewebe entfernt werden würde und geeignetes Material als Reimplantat in Frage kommt<sup>42, 97, 114</sup>.

Des Weiteren gibt es die Arbeitsgruppe um Yoon et al. die ebenfalls Befürworter der totalen Parathyroidektomie sind, jedoch auch deutlich auf die Nachteile dieser Methode hinweisen. Hierzu zählen die Länge der Operation, Narbenbildung am Unterarm, ein invasives Wachstum des Autotransplantates im Unterarm und somit im Falle eines Rezidives die erschwerte Entfernung des hyperplasierten Gewebes<sup>111</sup>. Die Arbeitsgruppe um Yoon et al. jedoch entwickelte zur Vermeidung der Nachteile eine Methode. Sie injizierten das Nebenschilddrüsenautotransplantat subkutan, wodurch die Gefahr der Narbenbildung umgangen wurde. Trotzdem besteht auch bei dieser Methode die Gefahr, dass sich ein Rezidiv durch hyperplasiertes Gewebe entsteht<sup>111</sup>.



## 5.2. Postoperative Komplikationen

In der hier vorliegenden Studie hatten 13 Patienten nach der Primäroperation eine Hypocalciämie und mussten medikamentös behandelt werden. Drei dieser Patienten mussten sich noch im selbigen stationären Aufenthalt einer Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm unterziehen. Dralle et al. nennen eine substitutionspflichtige postoperative Hypocalciämie als Hauptgrund für einen längeren Krankenhausaufenthalt nach einer Parathyroidektomie ohne Autotransplantation <sup>33</sup>. In der Studie von Funke et al. wird die Häufigkeit einer postoperativen Hypocalciämie mit 10-20 % beschrieben <sup>38</sup>.

Eine weitere Komplikation stellt die intraoperative Verletzung des N. laryngeus recurrens da. Vor allem bei notwendigen zervikalen Reexplorationen besteht eine höhere Gefahr der Verletzung aufgrund von fibrotischem Gewebe und veränderten anatomischen Verhältnissen. Die Identifizierung von Nebenschilddrüsengewebe ist somit erschwert <sup>71</sup>. Die Häufigkeit einer Recurrensparese bei einer Parathyroidektomie wird mit 0 % bis 9,1 % angegeben <sup>11, 12, 71, 90, 100, 107</sup>. Im Vergleich zur Erstoperation steigt das Risiko den N. laryngeus recurrens bei einer zervikalen Reexploration zu verletzen um das Fünffache an <sup>71</sup>. In dieser vorliegenden Studie hatten drei Patienten eine passagere Minderbeweglichkeit der Stimmlippen und ein Patient eine permanente Läsion.

Das Risiko nach einer Parathyroidektomie aufgrund eines primären – oder sekundären Hyperparathyroidismus zu versterben wird in der Literatur mit 1 % angegeben <sup>18, 38</sup>. In dieser Studie liegt die Hospitalletalität bei 0 %. Dralle et al. nennen eine hypercalciämieassoziierte Kardiovaskulopathie oder Pankreatitis als Haupttodesursache nach einer Parathyroidektomie. In einer multizentrischen Studie von ihnen aus Maryland verstarben fünf von 901 (0,6 %) Patienten. Akute postoperative Zwischenfälle beschreiben diese als sehr selten <sup>33</sup>. Als potentiell lebensbedrohlich beschreiben sie die postoperative Nachblutung. In dieser vorliegenden Studie kam es bei einem Patienten zu einer behandlungsbedürftigen Nachblutung und ein weiterer entwickelte ein infiziertes Hämatom welches entlastet werden musste. Keiner der genannten Patienten war transfusionspflichtig. In einer umfangreichen Studie der Mayo Klinik wird die postoperative Nachblutung mit einer Häufigkeit von 0,36 % beschrieben. Nach Abbas et al. muss in 1,1 % der Fälle eine postoperative Nachblutung nachoperiert werden <sup>3, 15</sup>.

Ein Patient entwickelte postoperativ eine Lungenembolie und ein weiterer bei entsprechenden kardialen Vorerkrankungen einen Myokardinfarkt. Die übrigen Patienten blieben unauffällig

## 5.3. Rezidive und Reoperation

Rezidive sowie Persistenz nach einer subtotalen oder totalen Parathyroidektomie mit Autotransplantation stellen ein großes Problem dar. Wie bereits beschrieben worden ist, stellt eine Reoperation immer wieder eine große Herausforderung an den Operateur dar. Eine erneute Operation ist immer mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden. Häufig kann es zu einer Verletzung des Nervus laryngeus recurrens kommen. Auch eine unvollständige Beseitigung von versprengten

hyperplasierten, hyperplastischen Nebenschilddrüsengewebes ist nicht selten und führt dazu dass der Stimulus des Hyperparathyroidismus nicht vollständig beseitigt werden kann <sup>46</sup>.

Ein Rezidiv wird als erneutes Auftreten eines Hyperparathyroidismus sechs Monate postoperativ definiert <sup>76</sup> In der Studienlage wird ein Rezidiv und dessen Definition immer wieder inhomogen diskutiert und unterschiedlich ausgelegt. Die Inzidenz eines Rezidivs variiert in Studien bis zu 80% <sup>39, 50</sup>. Ein Vergleich zwischen den Studien stellt sich als schwierig heraus, da die Autoren nicht ausreichend zwischen rezidivierend erhöhten PTH Werten, symptomatischen Patienten und Indikation für eine Reoperation differenzieren (Tabelle 29).

**Tabelle 29: Rezidiv – und Persistenzraten in der Literatur**

<b>Autor</b>	<b>N PTX+AT</b>	<b>Persistenzrate Rezidivrate</b>	<b>Rezidivdefinition</b>
<b>Hampl et al.</b> <sup>45</sup>	13	0 % 53 %	Reoperation
<b>Hargrove et al.</b> <sup>46</sup>	39	0 % 30,6 %	PTH > 300 ng/l PTH > präop und Ca > 2,2 mmol/l
<b>Dotzenrath et al.</b> <sup>31</sup>	99	3,1 % 6 %	3-fach erhöhtes PTH und Anstieg AP, Re-Op
<b>Gagne et al.</b> <sup>39</sup>	28	5 % 33 %	2-fach erhöhtes PTH
<b>Henry et al.</b> <sup>47</sup>	152	10,5 % 0 %	Reoperation
<b>Rothmund et al.</b> <sup>79</sup>	20	0 % 0 %	Reoperation
<b>Higgins et al.</b> <sup>50</sup>	34	0 % 80 %	PTH erhöht

Ein Vergleich von Studien zur Optimierung der Behandlung des Hyperparathyroidismus wird somit aufgrund unterschiedlicher Rezidivraten erschwert. In dieser Studie wird ein Rezidiv anhand eines erhöhten Parathormon (PTH > 65 ng/l) oder entsprechender Klinik definiert. Andere Autoren sprechen wiederum von einem Rezidiv, wenn eine Reoperation durchgeführt werden musste <sup>45, 47, 101</sup>. Higgins et al. definierten ein Rezidiv nur durch ein erhöhtes PTH ohne Angabe einer genauen Zahl <sup>50</sup>. Dagegen machen Dozenrath et al. in ihrer Studie klare Angaben zur Rezidivdefinition. Dazu gehörten ein dreifach erhöhtes PTH, Anstieg der AP und die durchgeführte Reoperation <sup>31</sup>. Gagne et al. nannten dagegen ein zweifach erhöhtes PTH als Definition eines Rezidives <sup>39</sup>. In einer Studie von Schneider et

al. wurde von einem Rezidiv gesprochen, wenn der PTH Wert nach der Primäroperation unter dem dreifachen des Normwertes gefallen ist und dann im Verlauf nach sechs oder mehr Monaten auf einen fünffach erhöhten Wert über dem Normwert angestiegen ist <sup>83</sup>. Zur Optimierung der Behandlung des Hyperparathyroidismus würde eine einheitliche Auslegung der Kriterien die für ein Rezidiv sprechen deutlich helfen.

In dieser Studie ergab sich eine Erfolgsrate von 60,7 %. Ein Rezidiv bekamen 16 (26,2 %) Patienten und bei 8 (13,1 %) der Patienten lag eine Persistenz der Symptomatik vor.

Vergleicht man nun diese Werte mit der Studie von Schlosser et al., so beschreiben diese eine Rezidivrate von 22 (16,3 %) von insgesamt 47 Patienten. Eine Persistenz lag nur bei einem (1 %) der Patienten aufgrund von verbliebenen Nebenschilddrüsengewebe vor. Eine zervikale Reoperation musste bei 14 (63,5 %) Patienten durchgeführt werden und bei acht (27,5 %) eine erneute Operation aufgrund von hyperplasierten, hyperplastischen Nebenschilddrüsengewebes am Unterarm. Als Gründe für eine Persistenz und Rezidiv kommen laut Schlosser et al. hauptsächlich überzählige Nebenschilddrüsen in Frage <sup>81</sup>.

In der Gruppe um Kinnaert et al. mit insgesamt 59 Patienten mussten neun Patienten erneut operiert werden. Bei zwei (3 %) der Patienten lag eine Persistenz der Symptomatik vor. Der Grund war eine fünfte Nebenschilddrüse, die in situ belassen worden ist. Sieben (12 %) der Patienten mussten aufgrund eines Rezidivs am Unterarm operiert werden. Ähnlich wie bei uns wurde auch hier hyperplasiertes, hyperplastisches Gewebe am Unterarm als Hauptursache für ein Rezidiv genannt <sup>56</sup>.

Bei Rothmund et al. entwickelten 5-10 % der Patienten aufgrund von überzähligen Drüsen und versprengtem Nebenschilddrüsengewebe, postoperativ bei bestehender Niereninsuffizienz eine Persistenz oder Rezidiv <sup>76</sup>. In einer weiteren Studie von Rothmund et al. mussten 30 Patienten erneut operiert werden, davon erfolgten insgesamt 49 Reoperationen. 28 Reoperationen bei 18 Patienten waren aufgrund von verbliebenen Nebenschilddrüsen und elf Reoperation bei einem hyperplasierten Autotransplantat am Unterarm erforderlich <sup>102</sup>.

Wenn man die Studie und die Ergebnisse von Hibi et al. mit denen hier gefundenen vergleicht, zeigt sich jedoch ein gegenteiliges Verhältnis von Rezidiv und Persistenz. Ihre Erfolgsrate ist etwa vergleichbar mit unserer. Beobachtet wurden in dieser Studie insgesamt 1.110 Patienten nach einem Eingriff bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus. Mit einer Inzidenz von 4,4 % (n=44) liegt diese deutlich höher als in dieser Erhebung erhobenen. Weiterhin war die Rezidivrate bei nur 1,4 % (n=15), wobei auch hier wieder überzählige Drüsen und verbliebenes Nebenschilddrüsengewebe als Grund für eine Persistenz bzw. Rezidiv genannt wurden <sup>49</sup>.

Die oben genannten Studien zeigen wiederum dass ein Vergleich aufgrund unterschiedlicher Rezidivdefinitionen erschwert ist. Förderlich wäre eine einheitliche internationale Definition des Rezidivs. Als Beispiele können hier die KDOQI und KIDIGO Leitlinien genannt werden. Jedoch wird

auch hier nicht eindeutig auf eine Therapieempfehlung bzw. Vorgehen bei einem Rezidiv eingegangen.

In einem Artikel von Hargrove et al. zeigte sich hinsichtlich des zeitlichen Auftretens eines Rezidivs kein Unterschied ob der Patient sich einer totalen Parathyroidektomie mit Autotransplantation oder subtotaler Parathyroidektomie unterzogen hat <sup>46</sup>.

Das Zeitintervall von 12-36 Monaten bis zur Operation des Rezidives ist bezüglich der Patienten, die bei uns primär voroperiert wurden, vereinbar mit der Literatur <sup>59, 73</sup>. Bei den Patienten, die ex domo voroperiert worden sind, liegt das Zeitintervall zwischen der Primäroperation und der Rezidivoperation auffällig deutlich auseinander und betrug bis zu elf Jahren. Da die Rezidivhäufigkeit mit der Länge der Nachbeobachtung deutlich ansteigen und nach 20 Jahren 11,7 % betragen kann, ist ein Auftreten weiterer Rezidive in dem hier vorliegenden Krankengut nicht auszuschließen <sup>59, 73</sup>.

Die Rezidivrate ist ebenfalls abhängig vom histologischen Zustand des transplantierten Gewebes. Replantiertes, nodulär-hyperplastisches Gewebe führt in einem höheren Maß zu einem Rezidiv als diffus hyperplastisches Gewebe <sup>39, 93, 96</sup>.

In der Literatur wird die Inzidenz des Autotransplantathyperparathyroidismus mit 7,8 % angegeben, das Risiko der Rezidiventwicklung ist jedoch abhängig von der Auswahl des reimplantierten Materials ist <sup>68, 69</sup>.

In diesem Kollektiv konnte bei allen 11 (100 %) Patienten die durch eine Parathyroidektomie und Autotransplantation behandelt wurden histologisch eine Hyperplasie des Unterarmautotransplantates nachgewiesen werden. Dies zeigt dass die Beschäftigung mit der Morphologie der Nebenschilddrüsenkörperchen wichtig bei der Auswahl des zu transplantierenden Nebenschilddrüsenmaterials zwecks Minimierung der Entwicklung eines Transplantatrezidivs wichtig ist <sup>58</sup>. Eine intraoperative, mikroskopische Differenzierung von Gewebe zur Vermeidung von Transplantatrezidiven wurde jedoch in diesem Kollektiv nicht durchgeführt. Schon in den Leitlinien zur Therapie des Hyperparathyroidismus der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1999 wurden daher schon folgende Vorgaben gemacht: „Eine Differenzierung zwischen normalem und tumorösem Nebenschilddrüsenengewebe ist im Schnellschnitt nicht mit hinreichender Sicherheit möglich, sie muss makroskopisch anhand des Situs durch den Operateur erfolgen. Normal große Nebenschilddrüsen werden nicht biopsiert, es sei denn, die Organdiagnose kann makroskopisch nicht mit ausreichender Sicherheit gestellt werden“<sup>8</sup>.

Zur Vermeidung eines Rezidivs kann eine intraoperative Messung des PTHs erwogen werden. Diese schließt aber nicht vollständig aus, dass bei einem deutlichen Abfall des Wertes das Nebenschilddrüsenengewebe vollständig entfernt wurde <sup>105</sup>. Kommt es intraoperativ nicht zu einem Abfall des PTHs sollte auch an eine weitere Nebenschilddrüse bzw. an versprengtes Nebenschilddrüsenengewebe gedacht werden. Objektive PTH-Werte können nach wenigen Stunden postoperativ erzielt werden <sup>105</sup>. Da routinemäßige alle vier Nebenschilddrüsen in diesem Kollektiv intraoperativ exploriert wurden, wurde seit 2002 auf die intraoperative Messung von iPTH verzichtet.

Auch Walgenbach et al. verzichteten bei einem zervikalen Ersteingriff auf das intraoperative Parathormonmonitoring. Sie sei nicht geeignet und gewährleiste keine hinreichend sichere Aussage bezüglich der Vollständigkeit der Exstirpation von hyperaktivem Nebenschilddrüsengewebe. In ihrer Studie konnte die Erfolgsrate der erstmaligen Halsexploration nicht durch ein intraoperatives Parathormonmonitoring gesteigert werden <sup>105</sup>.

Im Falle eines postoperativen weiterhin erhöhten PTH Wertes können weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden. Dazu zählen z.B. die Mibi-Szintigraphie, der Casanova Test oder die selektive Halsvenenkatheteruntersuchung. Im Falle eines verbliebenen Restes an Nebenschilddrüsengewebe kann nach 48 h eine erneute Operation durchgeführt werden. Das Risiko für Komplikationen ist hier geringer als bei einer verspäteten Operation.

Um sicher zu gehen, dass ein Rezidiv nicht zervikalen Ursprungs ist, kann der Casanova Test angewandt werden <sup>17, 58</sup>. Das Prinzip des Testes basiert auf der kurzen Halbwertszeit des iPTH von weniger als 5 min. <sup>58</sup>. Durch eine komplette ischämische Blockade des transplantattragenden Armes in Plexusanästhesie kann verhindert werden, dass iPTH aus dem Transplantat in den Kreislauf gelangt. Die hohen iPTH Werte vor dem Test fallen während der ischämischen Blockade beim Vorliegen eines Transplantathyperparathyroidismus drastisch ab und liegen unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze des Hormons. Ein unverändert hoher iPTH beim Test ist ein sicherer Hinweis auch für das Vorliegen eines zervikalen Rezidivs (überzahlmäßige EPK, unvollständige Excision der EPK) <sup>58</sup>. Wenn die Diagnose des Transplantat-HPT gesichert ist, kann diese entfernt werden <sup>58</sup>. In diesem Kollektiv wurde dieser bei einem Rezidivpatienten durchgeführt und ein Transplantatrezidiv konnte gesichert werden.

Der ständige Stimulus der chronischen Niereninsuffizienz führt somit häufig zur Hyperplasie des Nebenschilddrüsengewebes und stellt immer wieder eine große Herausforderung an den Chirurgen dar, das hyperplasierte Gewebe vollständig zu entfernen <sup>9, 80</sup>.

Die hier gefundenen Ergebnisse zeigten im Gegensatz zu der Studie von Wagner et al., dass die meisten Reoperation aufgrund von Transplantatrezidiven erfolgen musste. Als zweithäufigsten Grund können mediastinale sowie überzählige Nebenschilddrüsen genannt werden. Im Gegensatz hierzu nennen Wagner et al. und Dubost et al. überzählige Nebenschilddrüsen als den häufigsten Grund für eine Reoperationen <sup>34, 102</sup>. Wagner et al. empfehlen daher eine gründliche Exploration sowie die Ektomie der beiden Thymuszungen bzw. die vollständige Entfernung des Thymus <sup>102</sup>. Laut Fritsch et al. ist die Thymektomie bedeutend wichtig, um eine mögliche überzählige Nebenschilddrüse nicht zu übersehen. Dadurch würde man die Rezidivrate und Reoperationsrate verringern <sup>37</sup>. Bei ca. 50 % der Patienten sind die Nebenschilddrüsen innerhalb des Thymus lokalisiert <sup>67</sup>. In diesem Kollektiv wurde keine Thymektomie standardmäßig durchgeführt, nur bei zervikalen Rezidiven wurde der Thymus exploriert und ggf. entfernt.

Auch die Indikationsstellung für eine primäre Operation bei einem sekundären Hyperparathyroidismus wird nicht einheitlich beschrieben. Bei den hier vorliegenden Patienten wurde eine Indikation für eine

Parathyroidektomie gestellt, wenn ein 10-fach erhöhtes PTH trotz medikamentöser Therapie, ein Kalzium  $>2,8$  mmol/l, sowie eine entsprechende Klinik/Symptomatik mit Knochenschmerzen, Pruritus, Weichteilverkalkungen, Osteopenie bei dem jeweiligen Patienten vorlag.

Auch Kinnaert et al. führten eine Parathyroidektomie durch, wenn eine medikamentöse Therapie mit Calcium und Cholecalciferol nicht mehr ausreichend war und die Laborchemie dauerhaft erhöhte Calcium- und Phosphatwerte ergab. Nicht erwähnt wurde, ob auch bei dauerhaft erhöhten PTH-Werten die Op-Indikation gestellt wurde <sup>56</sup>. Auch bei Dotzenrath et al. erfolgte eine Parathyroidektomie, wenn eine konservative Therapie der dauerhaft erhöhten Calcium- und Phosphatwerte nicht mehr möglich war und eine entsprechende ossäre Symptomatik vorlag. Abhängig vom PTH erfolgte die Operation hier jedoch schon ab einem fünffach erhöhten Wert. <sup>31</sup>. Tominaga et al. nannten ebenfalls ein mehrfach erhöhtes PTH ( $> 500$  pg/ml), eine Hyperkalziämie ( $> 10,2$  mg/dl) als Indikation für eine Operation. Des Weiteren ergänzten sie die Indikationsstellung um im Ultraschall erkennbare, vergrößerte Nebenschilddrüsen mit einem Volumen von  $> 500$  mm<sup>3</sup> oder einen Durchmesser von  $> 1$  cm, Hyperphosphatämie, Knochenbeschwerden, Kalziphylaxie, ektope Kalzifikation oder eine dilatative Kardiomyopathie <sup>94</sup>. Die KIDIGO und KIDOQI Leitlinien bieten bereits eine gute Grundlage bei der Indikationsfindung eine operative Therapie des sekundären Hyperparathyroidismus. Die KIDIGO empfiehlt eine Parathyroidektomie bei Patienten in den Stadien 3-5D einer chronischen Nierenerkrankung mit schwerem Hyperparathyroidismus, die nicht auf eine medikamentöse/pharmakologische Therapie ansprechen <sup>2</sup>. Ausführlicher beschreiben es die KIDOQI Leitlinien. Die Parathyroidektomie sollte bei Patienten mit persistierend erhöhten PTH Werten iPTH  $> 800$  pg/ml (88.0 pmol/l) und einer therapierefraktären Hyperkalziämie/Hyperphosphatämie durchgeführt werden <sup>1</sup>

Subtotale vs. totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation, beide Strategien haben ihre Vor- und Nachteile. Alle Standardmethoden haben gemeinsam, dass im Falle eines Rezidivs oder einer Persistenz die erneute Operation mit Schwierigkeiten verbunden ist. Besonders die zervikale Reoperation erfordert langjährige Erfahrung und Genauigkeit. Diese ist immer mit einem erhöhten Risiko einer Läsion des Nervus laryngeus recurrens verbunden. Auch die Entfernung des implantierten Nebenschilddrüsenengewebes gestaltet sich häufig schwierig. Oft kann das hyperplasierte Nebenschilddrüsen Gewebe nicht vollständig entfernt werden <sup>71, 97</sup>.

Eine Rezidivrate von 50 % nach einer durchschnittlichen Nachsorge von 35 Monaten kann nicht akzeptiert werden, auch wenn andere Autoren erst von einem Rezidiv sprechen, wenn das PTH 5-fach erhöht ist. Für diese Definition gibt es keinen aussagekräftigen Grund und die laborchemische Grenze eines Rezidivs sollte kurz über dem normalen Referenzbereich angesetzt werden, da das Ziel der Operation die Normalisierung des PTH Wertes war.

Ein differenziertes Vorgehen bei der chirurgischen Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus wäre empfehlenswert, abhängig davon, ob der Patient ein Kandidat für eine Nierentransplantation ist,

bereits ein Träger eines Transplantates ist oder wohlmöglich kein Transplantat erhalten wird. So lange die Niereninsuffizienz als Stimulus existiert, wird auch das Nebenschilddrüsengewebe hyperplasieren. Eine gute Nierenfunktion nach Nierentransplantation ist ein Garant dafür, dass sowohl das Serumcalcium als auch das Serum Parathormon zu normalen Werten bei den meisten Patienten innerhalb eines Jahres rückkehrt. Patienten die eine längere Zeitspanne der terminalen Niereninsuffizienz vor der Nierentransplantation hatten, haben meist eine kürzere Zeitspanne bis zum Auftreten einer Persistenz oder Auftreten eines THPT<sup>20, 26, 58, 64</sup>. Zahlreiche Fragen des tertiären Hyperparathyroidismus nach Nierentransplantation sind unbeantwortet. Bei einigen Patienten gehen Serumcalcium und PTH innerhalb eines Jahres zur Norm zurück, während bei anderen oder auch bei denen, die schon Normwerte aufwiesen, die Werte innerhalb von 5-10 Jahren erneut stark ansteigen und sie bieten das Vollbild des tertiären HPT<sup>30, 58</sup>. Bei anderen steigen die Serum PTH Werte nach Nierentransplantation kongruent mit dem Serumcalcium stetig an, bis eine Parathyroidektomie erforderlich wird<sup>58, 72</sup>. Die Indikation zur Parathyroidektomie bei tertiärem HPT bleibt unklar. Eine Hypercalciämie kann der alleinige Grund dafür sein, doch wie hoch der Serumspiegel sein muss ist bis jetzt noch nicht genau definiert<sup>30, 58</sup>.

Im Falle von Patienten mit einem intakten Transplantat sollte die synchrone Implantation von Gewebe subkutan, anstatt intramuskulär favorisiert werden, da sich die Entfernung von hyperplasierten Gewebe als deutlich schwieriger gestaltet. Dieses Herangehen dürfte effektiver sein, auch in Betracht auf die Nierenfunktion. Da es bis jetzt noch keine weiteren Studien mit diesen Kohorten gibt, besteht die Notwendigkeit darin verlässliche Daten über die Allograft Funktion der Niere nach einer Parathyroidektomie mit Hilfe von retrospektiven Studien zu sammeln. Die Prävalenz des Hyperparathyroidismus der nach einer bereits erfolgreich durchgeführten Nierentransplantation operativ versorgt werden muss, variiert zwischen 0,8 %-5,9 %<sup>10, 52, 53, 55, 67, 82, 110</sup>. Laut Schmid et al. sollte die Parathyroidektomie so früh wie möglich durchgeführt werden, da eine erfolgreiche Nierentransplantation keine Garantie für die Reversibilität des sekundären Hyperparathyroidismus ist<sup>82</sup>. Etliche andere Autoren favorisieren jedoch eine Parathyroidektomie frühestens ein Jahr nach einer erfolgreichen Nierentransplantation<sup>32, 40</sup>.

Patienten, die keine geeigneten Kandidaten für eine Nierentransplantation sind, sollten chirurgisch mit einer totalen Parathyroidektomie behandelt werden. Ebenfalls sollten regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt werden und eine medikamentöse Therapie mit Calcium, Calcitriol und Antiphosphate begonnen werden, um so mit den Calcium und Phosphat ausreichend zu regulieren. Wahrscheinlich wird auch die Bedeutung des rekombinanten PTH zukünftig eine Rolle spielen<sup>22, 92</sup>.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Möglichkeit zur Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe und ob die Kryokonservierung nicht eine Voraussetzung für eine Parathyroidektomie sein sollte. In dieser vorliegenden Studie wurde ab 2002 ein Teil des entfernten Nebenschilddrüsengewebes kryokonserviert, somit bei allen 45 Patienten, die in domo primär operiert

wurden. Drei Patienten die mit einer totalen Parathyroidektomie ohne Autotransplantation operiert wurden, bekamen aufgrund einer therapierefraktären Hypocalciämie noch im selbigen stationären Aufenthalt eine Reimplantation.

Durch die Arbeitsgruppe um Wells et al. wurde 1977 erstmals kryokonserviertes Nebenschilddrüsengewebe bei einem urämischem Patienten sechs Wochen nach der Entfernung der Nebenschilddrüsen erfolgreich reimplantiert.

Es liegen einige Studien vor, in denen über die Erfahrung mit kryokonservierte Nebenschilddrüsengewebe berichtet wird. Brennan et al. konnten erfolgreich Patienten nach einem Hypoparathyroidismus durch eine Reimplantation behandeln. Zum Zeitpunkt der Reimplantation war das Nebenschilddrüsengewebe bereits für einen Zeitraum von 45 Tagen bis zu 18 Monaten eingefroren. Zunächst ging man anhand von Tierversuchen davon aus, dass Nebenschilddrüsengewebe nicht länger als 12 Monate eingefroren werden kann, da es sonst im Falle einer Reimplantation nicht zur Funktionsaufnahme kommen könnte<sup>13</sup>. Die Arbeitsgruppe von Cohen et al. berichtete aber über Autotransplantate die länger als 22 Monate eingefroren waren und erst nach diesem Zeitraum ihre Funktion verloren hätten<sup>24</sup>. Bereits 1980 wurde die Reimplantation von tiefgefrorenem Gewebe von Wells et al. in der Literatur festgehalten. Sie konnten erfolgreich bei fünf von sechs Patienten Gewebe, welches zwischen zwei und sechs Monaten kryokonserviert war, reimplantieren<sup>108</sup>.

Wagner et al. berichteten ebenfalls über die Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe und deren Dauer. Jedoch ist diese Studie nicht vergleichbar mit anderen, da sie den Erfolg und auch den Misserfolg der Reimplantation des tiefgefrorenen Gewebes abhängig gemacht haben von dem postoperativen Calcium und Vitamin D - Bedarf, Calciumwerten und Ausmaß der Hypocalciämie. Der jeweilige Parathormonwert spielte hier keine Rolle<sup>103</sup>. In Betracht der Möglichkeit, dass eine unkontrollierte Hypocalciämie zukünftig durch rekombinantes PTH therapiert werden könnte, würde die Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe für eine metachrone Autotransplantation überflüssig werden.

Abgesehen davon, dass die Kryokonservierung vielleicht bald nicht mehr nötig sein wird, sollte eine metachrone Autotransplantation bei Patienten durchgeführt werden, die erfolgreich ein Nierentransplantat erhalten haben oder wenn eine symptomatische Hypocalciämie vorliegt.

Folglich sollten Kliniken, die Patienten mit einem sekundären Hyperparathyroidismus operieren, auch die Möglichkeit zur Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe haben. In dem Kollektiv dieser Studie erhielten zwei Patienten postoperativ ein Nierentransplantat. Im Hinblick auf eine mögliche Nierentransplantation nach der Parathyroidektomie und dem Wissen, dass sich eine Normalisierung des Calciumspiegels innerhalb eines Jahres postoperativ einstellen kann, sollte eine totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation bei Patienten mit einem intakten Nierentransplantat oder möglichen Transplantatkandidaten empfohlen werden.

Im Hinblick auf eine kurz- bzw. langfristige Besserung der klinischen Symptome werden immer wieder die totale Parathyroidektomie mit einer synchronen Autotransplantation und die subtotale



Parathyroidektomie als Therapievariante hervorgehoben. Hier können Erfolgsraten von mehr als 67 – 100 % angegeben werden <sup>29, 59, 73, 101</sup>.

## **5.4. Conclusio**

Zusammengefasst offenbaren die Ergebnisse dieser Studie eine hohe Rezidivrate bei einer totalen Parathyroidektomie mit einer synchronen Implantation von Nebenschilddrüsengewebe sowie bei der subtotalen Parathyroidektomie. Beide Standardtherapien haben gemeinsam, dass Reoperationen im Falle eines Rezidiv oder Persistenz sich als technisch schwieriger gestalten. Vor allem eine zervikale Reoperation setzt Fachkenntnis voraus, da diese häufig mit einer Verletzung des N. laryngeus recurrens verbunden ist. Im Falle einer Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm, kann Nebenschilddrüsengewebe in die Muskulatur oder ins subkutane Gewebe einwachsen. Folglich kann sich eine vollständige Entfernung des hyperplasierten Nebenschilddrüsengewebe als schwierig darstellen, vor allem nach einer intramuskulären Autotransplantation.

Die inhomogene Studienlage bietet keine Möglichkeit, eine definitive chirurgische Standardtherapie festzulegen. In Anbetracht der vorhandenen Studienlage und dem Wissen, dass Nebenschilddrüsengewebe eine Tendenz zu Hyperplasie besitzt und so lange der Stimulus Niereninsuffizienz nicht beseitigt worden ist, sollte bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, die nicht für eine Nierentransplantation in Frage kommen, die totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation favorisiert werden. Die totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation oder metachroner Autotransplantation sollte bei Patienten, denen eine Nierentransplantation bevorsteht oder bereits Träger sind, in Betracht gezogen werden.

## 6. Zusammenfassung

Die Indikation, optimale chirurgische Standardtherapie und Definition eines Rezidivs beim sekundären Hyperparathyroidismus wird bis dato kontrovers diskutiert.

In der chirurgischen Klinik der Universität Rostock wurden im Zeitraum zwischen Januar 1998 und Dezember 2005 64 Patienten aufgrund einer primären Resektion bzw. Rezidivoperation operativ behandelt. Das Ziel dieser Studie war eine Evaluierung der Rezidiv- und Persistenzrate nach einer totalen Parathyroidektomie ohne Autotransplantation, mit Autotransplantation, sowie nach subtotalen Parathyroidektomie.

Nach Aktenauswertung und Verlaufskontrollen konnten insgesamt 61 Patienten rekrutiert werden. Davon wurden 41 Patienten anhand einer totalen Parathyroidektomie mit Autotransplantation, elf durch eine subtotale Parathyroidektomie und neun durch eine totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation operativ behandelt. In domo führten wir die totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation und ab 2002 die totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation durch.

16 Patienten bekamen ein Rezidiv, davon 50 % laborchemisch (Parathormon >65 ng/l) und 50 % symptomatisch. Sieben der 16 Patienten wurden primär durch eine subtotale Parathyroidektomie und neun durch eine totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation operativ behandelt. Sechs der 16 Patienten (38 %) konnten erfolgreich reoperiert werden, vier der Patienten hatten eine totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation und zwei Patienten eine subtotale Parathyroidektomie. Bei zehn der 16 Patienten (62 %) kam es auch noch mehrfacher Reoperation zu keiner Besserung der Symptomatik. Davon hatten sieben Patienten eine totale Parathyroidektomie mit Autotransplantation und drei eine subtotale Parathyroidektomie. Neun der 16 Rezidivpatienten hatten histologisch eine Hyperplasie des Autotransplantates.

Die durchschnittliche Nachsorgezeit zum Zeitpunkt der 1. Verlaufskontrolle der 61 Patienten betrug im Median 31 bei einem Mittelwert  $35,6 \pm 24,0$  Monate. 50 % der Patienten hatten bereits zum Zeitpunkt dieser Nachsorge eine laborchemische Erhöhung des Parathormons. Davon hatten 56 % der Rezidivpatienten ein erhöhtes Parathormon und 13 % ein erhöhtes Calcium. Zwei Patienten erhielten im Verlauf ein Nierentransplantat, davon ein Rezidivpatient mit einer primären subtotalen Parathyroidektomie. Bei 41 (64 %) konnte erfolgreich eine 2.Verlaufskontrolle durchgeführt werden. Bei 61 % der Patienten (n=25) wurde hierbei ein erhöhtes Parathormon nachgewiesen.

Die Ergebnisse dieser Studie und der verfügbaren Literatur zeigen hohe Rezidivraten bei einer totalen Parathyroidektomie mit synchroner Autotransplantation und der subtotalen Parathyroidektomie. Aufgrund uneinheitlicher Rezidivdefinitionen und heterogener Ursachen eines Rezidivs variiert die Rezidivrate in der verfügbaren Literatur 0-80 %. Ein Vergleich ist somit deutlich erschwert.

Als Ergebnis der vorliegenden Studie sind unter Hinzuziehung der Literaturdaten folgende Punkte anzunehmen: Solange der Stimulus der Niereninsuffizienz nicht beseitigt wurde, besteht ein Stimulus zur Hyperplasie des Nebenschilddrüsengewebes. In Anbetracht dessen kann ein differenziertes Vorgehen zur Minimierung der Rezidiv – und Persistenzrate förderlich sein. Anhand der eigenen und

in der Literatur verfügbaren Ergebnisse kann zusammenfassend bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, die nicht für eine Nierentransplantation in Frage kommen, die totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation favorisiert werden. Im Falle eines intakten Nierentransplantates bzw. einer möglichen Nierentransplantation könnte die synchrone subkutane oder intramuskuläre Autotransplantation in Betracht gezogen werden, da hier die Entfernung im Falle eines Rezidivs einfacher ist. Es kann angenommen werden, dass das sezernierte Parathormon eine protektive Wirkung auf das Nierentransplantat hat. Die postoperativen Ergebnisse zeigen erniedrigte Werte für Calcium, vermutlich durch einen relativen PTH Mangel, sowie einer eingeschränkten Nierenfunktion.

Eine totale Parathyroidektomie steht als mögliche Variante bei Patienten, die keine Kandidaten für eine Nierentransplantation sind, zur Verfügung. Eine Kryokonservierung und metachrone Implantation von Nebenschilddrüsengewebe sollte nach einer erfolgreichen Nierentransplantation oder bei therapierefraktärer Hypocalziämie möglich sein. In dieser Studie mussten drei Patienten, nach einer primären totalen Parathyroidektomie ohne Autotransplantation noch im selbigen stationären Aufenthalt aufgrund einer therapierefraktären Hypocalziämie operativ durch eine Reimplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm versorgt werden.

Bisher gibt es keine einheitlichen Leitlinien zur Behandlung des sekundären Hyperparathyroidismus. Somit bietet die Studienlage inhomogene Rezidivraten, uneinheitliche Rezidivdefinitionen und heterogene Ursachen für ein Rezidiv. Ein Vergleich der vorhandenen Studien zur Optimierung der Standardtherapie des sekundären Hyperparathyroidismus ist somit deutlich erschwert. Förderlich sind einheitliche Leitlinien. Die bereits bestehenden Therapieempfehlungen aus den KIDIGO (Juni 2009) und KIDOQI Leitlinien sind vereinbar mit den hier vorliegenden Ergebnissen und Empfehlungen. Diese müssten jedoch zur Minimierung der Rezidivrate und Optimierung der chirurgischen Therapie erweitert werden. Auf der Basis der bereits bestehenden KIDIGO und KIDOQI - Leitlinien könnte eine einheitliche, internationale Leitlinie gebildet werden. Notwendig sind dazu weitere prospektive multizentrische Studien mit größerer Fallzahl.

## 7. Literaturverzeichnis

1. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201
2. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009(113):S1-130
3. Abbas G, Dubner S, Heller KS: Re-operation for bleeding after thyroidectomy and parathyroidectomy. *Head Neck* 2001;23(7):544-6
4. Agha A, Scherer MN, Mantouvalou K, Woenckhaus M, Froehlich D, Barlage S, et al.: Effectiveness of parathyroid-hormone measurement in detecting patients with multiple gland disease causing primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392(6):703-8
5. Akerstrom G, Bergstrom R, Grimelius L, Johansson H, Ljunghall S, Lundstrom B, et al.: Relation between changes in clinical and histopathological features of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1986;10(4):696-702
6. Alveryd A: Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism--identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta Chir Scand* 1968;389:1-120
7. Aparicio M, Combe C, Lafage MH, de Precigout V, Potaux L, Bouchet JL: In advanced renal failure, dietary phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism independent of changes in the levels of calcitriol. *Nephron* 1993;63(1):122-3
8. AWMF: Therapie des Hyperparathyroidismus. AWMF, Leitlinienregister Nr. 003/004 1999
9. Barbaros U, Erbil Y, Yildirim A, Saricam G, Yazici H, Ozarmagan S: Minimally invasive video-assisted subtotal parathyroidectomy with thymectomy for secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(3):451-5
10. Bellamy J, Benoit G, Hiesse C, Charpentier B: [Surgical treatment of hyperparathyroidism in renal transplant patients]. *Prog Urol* 1994;4(4):509-15
11. Billings PJ, Milroy EJ: Reoperative parathyroid surgery. *Br J Surg* 1983;70(9):542-6
12. Brennan J, Moore EJ, Shuler KJ: Prospective analysis of the efficacy of continuous intraoperative nerve monitoring during thyroidectomy, parathyroidectomy, and parotidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(5):537-43
13. Brennan MF, Brown EM, Spiegel AM, Marx SJ, Doppman JL, Jones DC, et al.: Autotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue in man. *Ann Surg* 1979;189(2):139-42
14. Büchele S. Totale Parathyreoidektomie mit und ohne Autotransplantation vs. subtotale Parathyreoidektomie in der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus, eine retrospektive Studie [Hochschulschrift der Universität Regensburg (Dissertation)]. Regensburg: Medizinische Fakultät, Lehrstuhl für Chirurgie Universität Regensburg; 2010.
15. Burkey SH, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Schleck CD, Farley DR: Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery* 2001;130(6):914-20
16. Carter AB, Howanitz PJ: Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(11):1424-42
17. Casanova D, Sarfati E, Defrancisco A, Amado JA, Arias M, Dubost C: Secondary Hyperparathyroidism - Diagnosis of Site of Recurrence. *World Journal of Surgery* 1991;15(4):546-50

18. Chen H, Zeiger MA, Gordon TA, Udelsman R: Parathyroidectomy in Maryland: effects of an endocrine center. *Surgery* 1996;120(6):948-52; discussion 52-3
19. Chou FF, Lee CH, Chen HY, Chen JB, Hsu KT, Sheenchen SM: Persistent and recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. *Annals of Surgery* 2002;235(1):99-104
20. Christensen MS, Nielsen HE, Topping S: Hypercalcemia and parathyroid function after renal transplantation. *Acta Med Scand* 1977;201(1-2):35-9
21. Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36(6):1115-21
22. Codrons V, Vanderbist F, Verbeeck RK, Arras M, Lison D, Preat V, et al.: Systemic delivery of parathyroid hormone (1-34) using inhalation dry powders in rats. *J Pharm Sci* 2003;92(5):938-50
23. Cohen EP, Moulder JE: Parathyroidectomy in chronic renal failure: has medical care reduced the need for surgery? *Nephron* 2001;89(3):271-3
24. Cohen MS, Dilley WG, Wells SA, Jr., Moley JF, Doherty GM, Sicard GA, et al.: Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis. *Surgery* 2005;138(6):1033-40; discussion 40-1
25. Cushner HM, Adams ND: Review: Renal osteodystrophy--pathogenesis and treatment. *Am J Med Sci* 1986;291(4):264-75
26. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, Sollinger HW, Kalayoglu M, Vernon WB, et al.: Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. *Surgery* 1989;106(6):1049-55; discussion 55-6
27. de Francisco ALM, Fresnedo GF, Rodrigo E, Pinera C, Amado JA, Arias M: Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney International* 2002;61:S161-S6
28. Delling G: [Endocrine bone diseases morphology, histomorphometry and differential diagnosis (author's transl)]. *Veroff Pathol* 1975(98):1-111
29. Demeure MJ, McGee DC, Wilkes W, Duh QY, Clark OH: Results of surgical treatment for hyperparathyroidism associated with renal disease. *Am J Surg* 1990;160(4):337-40
30. Diethelm AG, Edwards RP, Whelchel JD: The natural history and surgical treatment of hypercalcemia before and after renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154(4):481-90
31. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki PE, Mondry A, Vossough A, Grabensee B, et al.: Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. *Langenbecks Archives of Surgery* 2003;387(9-10):348-54
32. Dotzenrath C, Goretzki PE, Roher HD: [Surgical therapy of secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation]. *Langenbecks Arch Chir* 1993;378(2):121-4
33. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Grond S, Irmischer B: [Ambulatory and brief inpatient thyroid gland and parathyroid gland surgery]. *Chirurg* 2004;75(2):131-43
34. Dubost C, Kracht M, Assens P, Sarfati E, Zingraff J, Drueke T: Reoperation for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg* 1986;10(4):654-60
35. Emmett M, Sirmon MD, Kirkpatrick WG, Nolan CR, Schmitt GW, Cleveland MB: Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991;17(5):544-50
36. Fassbinder W, Brunner FP, Brynner H, Ehrich JH, Geerlings W, Raine AE, et al.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XX, 1989. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6 Suppl 1:5-35

37. Fritsch H, Kühnel W, Platzer W. Innere Organe. 7., vollst. überarb. Aufl. ed. Stuttgart Thieme 2001.
38. Funke M, Kim M, Hasse C, Bartsch D, Rothmund M: [Results of a standardized treatment concept in primary hyperparathyroidism]. Dtsch Med Wochenschr 1997;122(48):1475-81
39. Gagne ER, Urena P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, et al.: Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1992;3(4):1008-17
40. Garvin PJ, Castaneda M, Linderer R, Dickhans M: Management of hypercalcemic hyperparathyroidism after renal transplantation. Arch Surg 1985;120(5):578-83
41. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E, et al.: Secondary and tertiary hyperparathyroidism: Causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. Annals of Surgery 2001;233(1):65-9
42. Gourgiotis S, Moustafellos P, Stratopoulos C, Vougas V, Drakopoulos S, Hadjiyannakis E: Total parathyroidectomy with autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism: indications and surgical approach. Hormones (Athens) 2006;5(4):270-5
43. Güller U, Mayr M. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2007.
44. Hampl H, Steinmuller T, Frohling P, Naoum C, Leder K, Stabell U, et al.: Long-term results of total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with and without renal failure - An argument for total parathyroidectomy alone. Mineral and Electrolyte Metabolism 1999;25(3):161-70
45. Hampl H, Steinmuller T, Stabell U, Klingenberg HJ, Schnoy N, Neuhaus P: Recurrent Hyperparathyroidism after Total Parathyroidectomy and Autotransplantation in Patients with Long-Term Hemodialysis. Mineral and Electrolyte Metabolism 1991;17(4):256-60
46. Hargrove GM, Pasioka JL, Hanley DA, Murphy MB: Short- and long-term outcome of total parathyroidectomy with immediate autografting versus subtotal parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. Am J Nephrol 1999;19(5):559-64
47. Henry JF, Denizot A, Audiffret J, France G: Results of reoperations for persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. World J Surg 1990;14(3):303-6; discussion 7
48. Herold G.
49. Hibi Y, Tominaga Y, Sato T, Katayama A, Haba T, Uchida K, et al.: Reoperation for renal hyperparathyroidism. World J Surg 2002;26(10):1301-7
50. Higgins RM, Richardson AJ, Ratcliffe PJ, Woods CG, Oliver DO, Morris PJ: Total parathyroidectomy alone or with autograft for renal hyperparathyroidism? Q J Med 1991;79(288):323-32
51. Hondele F. Chirurgie des Hyperparathyroidismus Langzeitergebnisse in Abhängigkeit vom intraoperativen Parathormonabfall - eine retrospektive Studie. München: Abteilung für Chirurgie im Krankenhaus Martha-Maria, Ludwig-Maximilian Universität zu München; 2009.
52. Kerby JD, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers MT, Diethelm AG: Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. Ann Surg 1998;227(6):878-86
53. Kilgo MS, Pirsch JD, Warner TF, Starling JR: Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. Surgery 1998;124(4):677-83; discussion 83-4

54. Kim HC, Cheigh JS, David DS, Stubenbord W, Sullivan J, Rubin AL, et al.: Long term results of subtotal parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. *Am Surg* 1994;60(9):641-9
55. Kinnaert P, Nagy N, Decoster-Gervy C, De Pauw L, Salmon I, Vereerstraeten P: Persistent hyperparathyroidism requiring surgical treatment after kidney transplantation. *World J Surg* 2000;24(11):1391-5
56. Kinnaert P, Salmon I, Decoster-Gervy C, Vienne A, De Pauw L, Hooghe L, et al.: Long-term results of subcutaneous parathyroid grafts in uremic patients. *Archives of Surgery* 2000;135(2):186-90
57. Klempa I: [Treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism--surgical viewpoints]. *Chirurg* 1999;70(10):1089-101
58. Klempa I: Treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism - surgical viewpoints. *Chirurg* 1999;70(10):1089-101
59. Koonsman M, Hughes K, Dickerman R, Brinker K, Dunn E: Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Am J Surg* 1994;168(6):631-4; discussion 4-5
60. Lippert H. *Lehrbuch Anatomie*. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1996.
61. Lippert H, Herbold D, Lippert-Burmester W. *Anatomie. Text und Atlas ; deutsche und lateinische Bezeichnungen 9., neu bearb. Aufl. ed.* München: Elsevier, Urban & Fischer.
62. Lorenz K, Sekulla C, Dralle H: [Surgical Management of Renal Hyperparathyroidism.]. *Zentralbl Chir*
63. Lorenz K, Ukkat J, Sekulla C, Gimm O, Brauckhoff M, Dralle H: Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: Experience with a qPTH-controlled protocol. *World Journal of Surgery* 2006;30(5):743-51
64. Lundgren G, Asaba M, Magnusson G, Pieper R, Alveryd A: The role of parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism before and after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1977(42):149-52
65. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29(4):496-502
66. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA: Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998;129(6):484-94
67. Neonakis E, Wheeler MH, Kirshnan H, Coles GA, Davies F, Woodhead JS: Results of Surgical-Treatment of Renal Hyperparathyroidism. *Archives of Surgery* 1995;130(6):643-8
68. Niederle B, Horandner H, Roka R, Woloszczuk W: [Parathyroidectomy and autotransplantation in renal hyperparathyroidism. I. Clinical and chemical laboratory studies following tissue selection]. *Chirurg* 1989;60(10):665-70
69. Niederle B, Horandner H, Roka R, Woloszczuk W: [Parathyroidectomy and autotransplantation in renal hyperparathyroidism. II. Morphologic and functional studies in transplant-dependent recurrence]. *Chirurg* 1989;60(10):671-7
70. Ockert S, Willeke F, Richter A, Jonescheit J, Schnuelle P, van der Woude F, et al.: Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Archives of Surgery* 2002;387(5-6):204-9
71. Patow CA, Norton JA, Brennan MF: Vocal cord paralysis and reoperative parathyroidectomy. A prospective study. *Ann Surg* 1986;203(3):282-5

72. Pletka PG, Strom TB, Hampers CL, Griffiths H, Wilson RE, Bernstein DS, et al.: Secondary hyperparathyroidism in human kidney transplant recipients. *Nephron* 1976;17(5):371-81
73. Punch JD, Thompson NW, Merion RM: Subtotal parathyroidectomy in dialysis-dependent and post-renal transplant patients. A 25-year single-center experience. *Arch Surg* 1995;130(5):538-42; discussion 42-3
74. Rayes N, Seehofer D, Schindler R, Reinke P, Kahl A, Ulrich F, et al.: Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 2008;143(8):756-61; discussion 61
75. Riede U-N, Adler C-P. Allgemeine und spezielle Pathologie. 155 Tabellen. 4., aktualisierte Aufl. mit didaktischem Raster. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 1995.
76. Rothmund M: [Surgical treatment of hyperparathyroidism]. *Chirurg* 1999;70(10):1075-6
77. Rothmund M, Delling G. Hyperparathyreoidismus. 2., neubearb. und erw. Aufl ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 1991.
78. Rothmund M, Siewert JRGg. Endokrine Chirurgie. Mit 108 Tabellen %@ 3-540-65925-0 %~ OPC4. Berlin [u.a.]: Springer %M 313913668; 2000.
79. Rothmund M, Wagner PK, Schark C: Subtotal Parathyroidectomy Versus Total Parathyroidectomy and Autotransplantation in Secondary Hyperparathyroidism - a Randomized Trial. *World Journal of Surgery* 1991;15(6):745-50
80. Saunders RN, Karoo R, Metcalfe MS, Nicholson ML: Four gland parathyroidectomy without reimplantation in patients with chronic renal failure. *Postgraduate Medical Journal* 2005;81(954):255-8
81. Schlosser K, Endres N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernandez ED: Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg* 2007;31(10):1947-53
82. Schmid T, Muller P, Spelsberg F: Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(11):2393-6
83. Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K: Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg*;36(2):318-26
84. Skinner KA, Zuckerbraun L: Recurrent secondary hyperparathyroidism - An argument for total parathyroidectomy. *Archives of Surgery* 1996;131(7):724-7
85. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, Taggart DD, Canterbury JM, Reiss E, et al.: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971;50(3):492-9
86. Slatopolsky E, Finch J, Brown A: New vitamin D analogs. *Kidney Int Suppl* 2003(85):S83-7
87. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al.: Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986;315(3):157-61
88. Spelsberg F, Peller-Sautter RH: [Operative technique in primary hyperparathyroidism]. *Chirurg* 1999;70(10):1102-12
89. Stanbury SW, Lumb GA, Nicholson WF: Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet* 1960;1(7128):793-9
90. Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W: Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope* 2002;112(1):124-33



91. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, Schoenberg MH, Widmaier U, Beger HG, et al.: Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *American Journal of Kidney Diseases* 1999;33(2):304-11
92. Suzuki Y, Yabuta M, Ohsuye K: High-level production of recombinant human parathyroid hormone 1-34. *Appl Environ Microbiol* 1998;64(2):526-9
93. Tanaka Y, Seo H, Tominaga Y, Funahashi H, Matsui N, Takagi H: Factors Related to the Recurrent Hyperfunction of Autografts after Total Parathyroidectomy in Patients with Severe Secondary Hyperparathyroidism. *Surgery Today-the Japanese Journal of Surgery* 1993;23(3):220-7
94. Tominaga Y: Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Ups J Med Sci* 2006;111(3):277-92
95. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, Uchida K, Takagi H: Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Seminars in Surgical Oncology* 1997;13(2):87-96
96. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Numano M, Uchida K, Falkmer U, et al.: Recurrent renal hyperparathyroidism and DNA analysis of autografted parathyroid tissue. *World J Surg* 1992;16(4):595-602; discussion -3
97. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, Katayama A, Sato T, Hibi Y, et al.: More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4 Suppl 1):S168-71
98. Triponez F, Dosseh D, Hazzan M, Noel C, Vanhille P, Fleury D, et al.: [Results of systematic subtotal parathyroidectomy with thymectomy for tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation - 70 patients]. *Ann Chir* 2006;131(3):203-10
99. Valderrabano F, Berthoux FC, Jones EH, Mehls O: Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 end stage renal disease and dialysis report. The EDTA-ERA Registry. *European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 1:2-21
100. van Heerden JA, Beahrs OH, Woolner LB: The pathology and surgical management of primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 1977;57(3):557-63
101. Wagner PK, Eckhardt J, Rothmund M: Subtotal Parathyroidectomy Versus Total Parathyroidectomy with Autotransplantation in Secondary Hyperparathyroidism - Randomized Trial. *Chirurg* 1991;62(3):189-94
102. Wagner PK, Rothmund M: [Reoperations in persistent and recurrent secondary hyperparathyroidism]. *Chirurg* 1987;58(8):543-8
103. Wagner PK, Rumpelt HJ, Krause U, Rothmund M: The effect of cryopreservation on hormone secretion in vitro and morphology of human parathyroid tissue. *Surgery* 1986;99(3):257-64
104. Walgenbach S, Hommel G, Bernhard G, Kohler H, Wandel E, Gohlke F, et al.: Operative therapy of renal hyperparathyroidism: A prospective follow-up study. *Chirurg* 1997;68(2):147-53
105. Walgenbach S, Junginger T: Intraoperative parathormone monitoring during cervical exploration for renal hyperparathyroidism? *Chirurg* 2002;73(3):211-6
106. Wang C: The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976;183(3):271-5
107. Wang CA: Parathyroid re-exploration. A clinical and pathological study of 112 cases. *Ann Surg* 1977;186(2):140-5
108. Wells SA, Jr., Farndon JR, Dale JK, Leight GS, Dilley WG: Long-term evaluation of patients with primary parathyroid hyperplasia managed by total parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation. *Ann Surg* 1980;192(4):451-8
109. Wells SA, Jr., Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM: Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery* 1975;78(1):34-44

110. Wilson RE, Hampers CL, Bernstein DS, Johnson JW, Merrill JP: Subtotal parathyroidectomy in chronic renal failure: a seven-year experience in a dialysis and transplant program. *Ann Surg* 1971;174(4):640-54
111. Yoon JH, Nam KH, Chang HS, Chung WY, Park CS: Total parathyroidectomy and autotransplantation by the subcutaneous injection technique in secondary hyperparathyroidism. *Surgery Today* 2006;36(4):304-7
112. Yumita S: Intervention for recurrent secondary hyperparathyroidism from a residual parathyroid gland. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 3:iii62-4
113. Ziegler R: [Definition of hyperparathyroidism and indication for surgical therapy]. *Chirurg* 1999;70(10):1077-81
114. Zou Q, Wang HY, Zhou J, Lao ZY, Xue J, Li MX, et al.: Total parathyroidectomy combined with partial auto-transplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Chin Med J (Engl)* 2007;120(20):1777-82

## 8. Thesen

1. Der sekundäre Hyperparathyroidismus stellt eine ernsthafte Komplikation der chronischen Nierenerkrankung dar.
2. Die totale Parathyroidektomie mit einer Autotransplantation zeigt in der verfügbaren Literatur und in der eigenen Studie eine unbefriedigende, erhöhte Rezidiv – und Persistenzrate.
3. In der Studienlage wird ein Rezidiv und dessen Definition immer wieder inhomogen diskutiert und unterschiedlich ausgelegt. Die Inzidenz eines Rezidivs variiert in den Studien bis zu 80 %. Die Autoren differenzieren nicht ausreichend genug zwischen rezidivierend erhöhten PTH Werten, symptomatischen Patienten und Indikationen für eine Reoperation.
4. Die Hypocalciämie stellt eine typische Komplikation postoperativ, vor allem nach einer totalen Parathyroidektomie ohne Autotransplantation, dar.
5. Kliniken die Patienten mit einem sekundären Hyperparathyroidismus operieren sollten auch die Möglichkeit zur Kryokonservierung haben.
6. Die Reoperation ist verbunden mit einer erhöhten Komplikationsrate. Häufig kann es zu einer Verletzung des Nervus laryngeus kommen.
7. Die Rezidivrate ist ebenfalls abhängig vom histologischen Zustand des transplantierten Gewebes. Replantiertes, nodulär-hyperplastisches Gewebe führt in einem höheren Maß zu einem Rezidiv als diffus hyperplastisches Gewebe.
8. Solange der ständige Stimulus der chronischen Niereninsuffizienz nicht beseitigt wurde und Nebenschilddrüsen die Tendenz zu Hyperplasie besitzen wird es gehäuft zur Hyperplasie des Nebenschilddrüsenorgans kommen.
9. Die totale Parathyroidektomie ohne Autotransplantation sollte bei Patienten die nicht für eine Nierentransplantation in Frage kommen favorisiert werden.
10. Im Falle eines intakten Nierentransplantates bzw. einer möglichen Nierentransplantation könnte die synchrone subkutane oder intramuskuläre Autotransplantation in Betracht gezogen werden.

## **9. Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ernst Klar sehr für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Abteilung für Allgemeine-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie anfertigen zu können.

Meinem Betreuer Herrn Dr. med. Leif Schiffmann (Abteilung für Allgemeine-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie) schulde ich besonderen Dank für seine sachverständigen Ratschläge, die intensive und zeitaufwendige Betreuung sowie seine fortwährende Geduld mit mir.

Ich danke Frau Dr. med. T. Kottmann für Ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die tollen Tipps bei dem inhaltlichen und formalen Aufbau meiner Doktorarbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mich fortwährend seelisch unterstützt und motiviert haben meine Doktorarbeit zu beenden.

Meinen Geschwistern Prof. Dr. rer. nat. Claudia-Schmidt-Dannert und Dr. rer. nat. Heinz Peters danke ich für ihre zahlreichen Anregungen und Unterstützung.

## **10. Selbstverständniserklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die hier vorgelegte Dissertation selbstständig ohne fremde Hilfe verfasst und keine weiteren als die hier angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen wurden als solche deutlich kenntlich gemacht.

Oldenburg, den 07. Januar 2014

Christina Peters

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Christina Katharina Peters
Geburtsdatum	10.03.1981
Geburtsort	Sande

### Assistenzarztstellen

06/2010-05/2012	Klinikum Oldenburg, Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie
06/2012	Klinikum Emden, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin
seit 07/2012	Reinhard-Nieter Krankenhaus Wilhelmshaven, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin

### Hochschulausbildung

2001-2010	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
2008-2009	Praktisches Jahr
	<b>1. Tertial:</b>
	Spital Laufen, Schweiz, Abteilungen für Unfallchirurgie und Allgemeinchirurgie
	<b>2. Tertial:</b>
	▪ SUNY Downstate, Brooklyn, New York, USA, Abteilungen für Infektiologie, Hämatologie und Onkologie, Pulmologie
	▪ Universitätsklinik Rostock, Abteilung für Nephrologie
	<b>3. Tertial:</b>
	Universitätsklinik Rostock, Abteilung für Orthopädie, Ambulanz, Poliklinik

### Schulbildung

1997-1998	Winfield High School, Missouri, USA
2001	Abitur an der KGS Wiesmoor

Oldenburg, den 07. Januar 2014